

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE
DER EPILEPSIEN BEI KONTROLLE
DER SERUMKONZENTRATION DER
ANTIEPILEPTIKA

Barbara Simmet

*Diss
München
1984*



Digitized by the Internet Archive
in 2026



Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München
(Direktor: Professor Dr. H. Hippus)

Epilepsie-Ambulanz
(Dr. R. Spatz)

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE DER EPILEPSIEN BEI
KONTROLLE DER SERUMKONZENTRATION DER ANTIEPILEPTIKA

Inaugural-Disseration
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Barbara Simmet

aus
München

Jahr
1984

MIT GENEHMIGUNG DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Berichterstatter:	Prof. Dr. J. Kugler
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. Hippius
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 2. August 1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1	EINLEITUNG	1
1.1	Allgemeine Pharmakokinetische Grundbegriffe	2
1.2	Klinische Pharmakokinetik der Antiepileptika	7
1.3	Interaktionen der Antiepileptika	11
1.4	Plasmaspiegel und therapeutischer Bereich der Antiepileptika	14
1.5	Medikamentöse Therapie der Epilepsien	19
2	ZIEL DER ARBEIT	21
3	MATERIAL UND METHODIK	22
4	ERGEBNISSE	23
4.1	Anwendungshäufigkeit von Mono- und Kombinationstherapie	23
4.2	Verabreichungshäufigkeit der Antiepileptika	24
4.3	Verabreichungshäufigkeit der einzelnen Zweier-Kombinationen	26
4.4	Verabreichungshäufigkeit der einzelnen Dreier-Kombinationen	26
4.5	Höhe der Serumspiegel und Dosierung der Antiepileptika	29
4.5.1	Monotherapie	29
4.5.1.1	Phenytoin-Monotherapie	32
4.5.1.2	Carbamazepin-Monotherapie	35
4.5.1.3	Phenobarbital- und Primidon-Monotherapie	37
4.5.1.4	Valproat-Monotherapie	39
4.5.1.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	41

	Seite
4.5.2 Kombinationstherapie	42
4.5.2.1 Phenytoin-Kombinationstherapie	47
4.5.2.2 Phenobarbital- und Primidon-Kombinationstherapie	48
4.5.2.3 Carbamazepin-Kombinationstherapie	50
4.5.2.4 Valproat-Kombinationstherapie	51
4.5.2.5 Ethosuximid-Kombinationstherapie	52
4.5.2.6 Zusammenfassung der Ergebnisse	53
4.5.3 Interaktionen der Antiepileptika anhand der durchgeführten 2er-Kombinationen	54
4.5.4 Zusammenfassung von Mono- und Kombinations- therapie	60
 5 DISKUSSION DER ERGEBNISSE	 63
 6 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	 69
 7 LITERATURVERZEICHNIS	 73
 8 TABELLENVERZEICHNIS	 79

LEBENS LAUF

Die Therapie der Epilepsien mit Antiepileptika (AE) oder Antikonvulsiva begann 1857. Sir Charles Locock (1) setzte erstmals Bromsalze bei 14 Patienten mit hysterischen und epileptischen Anfällen ein und konnte davon trotz zahlreicher Nebenwirkungen 13 Patienten erfolgreich bis zur Anfallsfreiheit behandeln.

Seit fast 130 Jahren wird nun an der Suche nach neuen und an der Verbesserung schon bewährter antiepileptischer Substanzen gearbeitet, ohne daß bisher ein ideales Antiepileptikum zur Verfügung steht (2). In der BRD kommen zur Zeit ca. 40 Antiepileptika zur Anwendung. Es handelt sich dabei aber nur um 11 verschiedene chemische Substanzgruppen, von denen wiederum nur 7 nach Kruse (3) in der Praxis der epileptischen Langzeittherapie unbedingt erforderlich sind. Diese 7 Substanzgruppen werden auch als Antiepileptika I. Ordnung zusammengefaßt (3).

Nach dem Zeitpunkt der Entdeckung handelt es sich dabei um Barbiturate (1912), Hydantoin (1938), Primidon (1952), Ethosuximid (1958), Carbamazepin (1963), Valproat (1963) und die Benzodiazepine (1970) (4, 5, 6, 7, 8, 9).

Als Antiepileptika II. Ordnung werden vier weitere Substanzgruppen zusammengefaßt. Hierzu gehören die Oxazolidine (Trimethadion), Sultiam, Chloralhydrat und die Bromsalze (3, 2).

Heute können praktisch alle wesentlichen Antiepileptika (AE) im Serum gemessen werden. Nach Egli (10) ist die richtige Interpretation der Serumspiegel von der Kenntnis der Pharmakokinetik antiepileptischer Substanzen abhängig.

1.1 ALLGEMEINE PHARMAKOKINETISCHE GRUNDBEGRIFFE

Die Pharmakokinetik untersucht quantitativ in der Zeit das Verhalten eines Medikaments vom Eintritt in den Organismus bis zur erfolgten Ausscheidung. Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Exkretion werden untersucht (11).

Resorption

Die Resorptionsgeschwindigkeit hängt von der Applikationsform, der Galenik und den physiochemischen Eigenschaften des Medikaments ab (11). Die Resorption gilt als abgeschlossen, wenn das Medikament die Blutbahn erreicht hat (12).

Die häufigste Applikationsform ist die perorale Verabreichung (12). Die gastrointestinale Resorption ist ziemlich störanfällig und schwankende Wirkstoffkonzentrationen aufgrund veränderter Medikamentenaufnahme aus dem Magen-Darmtrakt ziemlich häufig (10, 12, 13).

Metabolisierung oder Biotransformation von Pharmaka

Für die AE gilt, daß etwa 90 % aller Medikamente in der Leber metabolisiert werden. Verantwortlich sind dafür unspezifische Enzymsysteme, die in der mikrosomalen Fraktion des endoplasmatischen Retikulums der Leberzelle zu finden sind (11, 14). Die Aktivität dieser Enzymsysteme ist genetisch determiniert (12). Durch Biotransformation der AE können aktive und inaktive Metaboliten entstehen (10). Eine Induktion dieser für Biotransformationsreaktionen zuständigen Enzymsysteme wird durch eine größere Anzahl von Pharmaka hervorgerufen (11). Die meisten AE sind Enzyminduktoren, der stärkste ist das Phenobarbital (4, 10).

Die Folge der Enzyminduktion ist ein beschleunigter Abbau aller dem Prozeß der Biotransformation unterworfenen Substanzen, so auch körpereigener Stoffe wie Hormone oder übriger Pharmaka, die nicht an der Auslösung der Induktion beteiligt sind (12).

Neben der Beschleunigung des Abbaus anderer Substanzen kann es auch zur Induktion des eigenen Metabolismus kommen (10) (Autoinduktion). Besonders ausgeprägt ist dieses Phänomen beim Carbamazepin (16, 15). Nach van der Kleijn spielt Autoinduktion beim Phenobarbital (Pb) klinisch keine Rolle (17). Die Dauer der Enzyminduktion nach Absetzen des betreffenden Medikaments hängt von der Halbwertszeit der Substanz ab und kann beim Phenobarbital 2 - 3 Wochen dauern (10).

Elimination

Die Elimination umfaßt alle Prozesse, die zur Abnahme der Medikamentenkonzentration im Organismus führen. Dies geschieht durch direkte Ausscheidung über die Niere in unveränderter Form oder durch Biotransformation über die Leber in veränderter Form (11). Man unterscheidet eine Eliminationskinetik 1. Ordnung und 0. Ordnung. Bei der Mehrzahl der AE erfolgt die Elimination nach einer Kinetik 1. Ordnung. D.h. die Eliminationsgeschwindigkeit steigt proportional zur verabreichten Medikamentenmenge (10, 12).

Eine Ausnahme macht das Phenytoin. Die Eliminationskinetik des Phenytoin ist dosisabhängig. Bei höherer Dosis, jedoch noch im Rahmen therapeutischer Dosierung, erfolgt ein Umschlag von einer Kinetik 1. Ordnung in eine Kinetik 0. Ordnung (18). Bei einer Kinetik 0. Ordnung bleibt die Eliminationsrate konstant, d. h., hier führt die Erhöhung einer Dosis zu einem unproportionalen Anstieg der Plasmakonzentration (durch Sättigung der an der Biotransformation beteiligten Enzyme) mit der Gefahr der Intoxikation (10).

Plasma-Halbwertszeit

Ein Maß für die Eliminationsgeschwindigkeit ist die Plasma-Halbwertszeit eines Pharmakon. Sie gibt die Zeit an, innerhalb welcher der Serum-Spiegel einer Substanz auf die Hälfte seines Ausgangswerts herabsinkt (10). Die Halbwertszeit ist bei einem Pharmakon, welches einer Sättigungskinetik unterliegt, dosisabhängig. Bei höherer Dosierung verlängert sich die Halbwertszeit, wie z. B. beim Phenytoin (10).

Bei Substanzen, bei denen es zur Autoenzyminduktion kommt, ist die Halbwertszeit kürzer als bei einmaliger Gabe (10). Ausgeprägt ist dies beim Carbamazepin (15).

Die Halbwertszeit steht in enger Beziehung mit dem sogenannten Fließgleichgewicht oder steady-state. Die Halbwertszeit bestimmt die Dauer, in welcher nach Therapiebeginn oder Dosisänderung eine konstante Plasmakonzentration, das steady-state, erreicht ist. Als Faustregel gilt, daß nach etwa fünf Halbwertszeiten die Akkumulation weitgehend abgeschlossen ist, und somit das Fließgleichgewicht erreicht ist (19). Im Fließgleichgewicht halten sich resorbierte Medikamentenmenge und Eliminationsrate die Waage (12). Eine Bestimmung der Plasmakonzentration von Pharmaka sollte erst nach Erreichen des Fließgleichgewichts vorgenommen werden (10, 13, 18, 20).

Die Halbwertszeit bestimmt die Verabreichungshäufigkeit, den Zeitpunkt bis das Fließgleichgewicht erreicht ist und die Zeit, welche nach Absetzen des Medikaments bis zur völligen Elimination erforderlich ist (10, 18).

Lange Halbwertszeit bedeutet niedrigere Clearance mit der Gefahr der Kumulation, lange Zeitdauer bis das steady-state erreicht ist, geringe Schwankungen der Plasmakonzentration, eine einmalige Gabe der Tagesgesamtdosis ist möglich (10).

Kurze Halbwertszeit bedeutet hohe Clearance mit der Gefahr therapeutisch unwirksamer Plasmaspiegel, kurze Zeitdauer bis steady-state erreicht ist, Schwankungen der Plasmaspiegel im Tagesprofil, die Gesamtdosis muß auf mehrere Gaben verteilt werden (10).

Interaktionen von Pharmaka

Interaktionen von Pharmaka betreffen die wechselseitige Beeinflussung von Resorption, Plasmaeiweißbindung, Metabolisation und Exkretion (11).

Die verschiedenen Antiepileptika beeinflussen sich nicht nur gegenseitig, sie wirken auch auf den Stoffwechsel endogener Substanzen (Hormone) oder lebenswichtiger Fremdstoffe (Vitamine) ein (12). Die praktisch wichtigsten Interaktionen erfolgen bei der Metabolisation (10, 14). Enzyminduktion und Enzymhemmung ist möglich. Durch Enzyminduktion kommt es über eine Steigerung der Metabolisationsrate zu einer beschleunigten Elimination und somit zu einer Verkürzung der Halbwertszeit und zu einer Senkung der steady-state Plasmakonzentration (10).

Durch Konkurrenz um die Bindungsstelle am Enzym, sind zwei oder mehr Antiepileptika dem gleichen metabolischen Abbau unterworfen, wird die unterliegende Substanz langsamer eliminiert, was als Hemmung des Metabolismus dieser Substanz erscheint (14). Es kommt zu einer Verlängerung der Halbwertszeit und zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration mit der Gefahr der Intoxikation (10, 14).

Die pharmakokinetischen Interaktionen manifestieren sich durch Änderung der Plasmaspiegel des zuerst vorhandenen Medikaments nach Zugabe einer zweiten Substanz (21).

Ob eine Serumspiegeländerung klinisch von Bedeutung ist, hängt zum Teil vom Ausgangswert der zuerst eingenommenen Substanz ab; ist dieser Spiegel bereits hoch, kann eine geringfügige Anhebung bereits zur Intoxikation führen (20, 21).

TABELLE 1.0

ANTIPILEPTIKA I. ORDNUNG UND IHRE WICHTIGSTEN PHARMAKOKINETISCHEN DATEN

Antiepileptika	Tagesdosis	Zahl der Einzeldosen	Körpergewicht	Plasma-Halbwertszeit	Steady-state	Therapeutischer Bereich	Toxischer Bereich
	mg		mg/kg	Std.	Tage	mcg/ml	mcg/ml
Phenobarbital	150 - 200	1	2 - 3	100 - 120	14 - 21	10 - 40	> 50
Primidon	750 - 1000	2 - 3	20	3 - 13	2 - 3	8 - 12	> 15
Phenytoin	300	1	5 - 6 Erwachsene 7 - 8 Kinder	20 (11 - 97)	5 - 15	5 - 20	> 25
Carbamazepin	800 - 1200	3	20	12 - 17	4 - 6	4 - 12	> 15
Ethosuximid	750 - 1500	1	15 - 20	48 - 60	8 - 10 Erwachsene 2 - 4 Kinder	40 - 100	> 100
Valproat	1200 - 1800	3	20	4 - 15	2 - 4	40 - 100	> 120
Clonazepam	6		0,2	19 - 42	4 - 6	0,03 - 0,08	> 0,08

1.2 KLINISCHE PHARMAKOKINETIK DER ANTIEPILEPTIKA

Die wichtigsten pharmakokinetischen Daten der Antiepileptika 1. Ordnung, wie Halbwertszeit, Dauer bis steady-state erreicht ist, Dosierungsrichtlinien und therapeutische Serumspiegel, sind in Tabelle 1.0 aufgeführt.

Phenytoin (DPH)

Phenytoin wurde 1938 durch Merrit und Putnam in die Therapie eingeführt (5). Phenytoin ist ein AE 1. Wahl für alle Anfallsformen mit Ausnahme der Petit-mal Epilepsien (3, 4, 22, 23, 24). Im Tierexperiment (elektrisch oder pharmakogen ausgelösten Krämpfen) hat es die stärkste antikonvulsive Wirkung (2, 4, 23). Phenytoin wird zu 98 % in der Leber metabolisiert. Nur 2 % werden unverändert über die Niere ausgeschieden (4). Der Hauptmetabolit ist das 5-Hydroxydiphenylhydantoin. DPH hat eine komplexe dosisabhängige Elimination (18). Bei niedriger Plasmakonzentration besteht eine annähernde Elimination 1. Ordnung, bei höheren Konzentrationen etwa über 12 - 15 mcg/ml erfolgt ein Umschlag in eine Sättigungskinetik. Hier genügen dann schon geringe Spiegelschwankungen, um die Plasmakonzentration in den toxischen Bereich ansteigen zu lassen (10, 18). Die Halbwertszeit nimmt mit höheren Plasmaspiegeln infolge der nicht linearen Kinetik zu (24). Die mittlere Halbwertszeit beträgt je nach Dosis 11 - 96 Stunden (10). Das steady-state wird je nach Dosis nach 5 - 15 Tagen erreicht (2, 24). Infolge der langen Halbwertszeit ist eine einmalige tägliche Gabe der Gesamtdosis möglich (2, 10, 24). Therapeutische Plasmakonzentrationen liegen im Bereich von 10 - 20 mcg/ml nach den Angaben Pippengers (25), nach neueren Angaben im Bereich von 5 (3) - 20 (23) mcg/ml (26, 28). Intoxikationen sind bei Plasmakonzentrationen größer 25 mcg/ml zu erwarten (2, 25). Die durchschnittliche Dosierung liegt bei 3 - 5 mg/kg Körpergewicht (2). Eine verlässliche Dosis-Serumspiegel-Relation kann nicht angegeben werden, wegen zu großer interindividueller Unterschiede im Verhältnis verabreichte Dosis zu Serumspiegelhöhe (4).

Phenobarbital (Pb)

Phenobarbital wurde 1912 von Hauptmann (6) in die Therapie der Epilepsie eingeführt. Pb ist immer noch eines der wirksamsten Antiepileptika. Seine therapeutische Breite ist im Vergleich zu Phenytoin relativ groß (23). Allerdings kommt es bei höherer Dosierung häufig zu unerwünschter Sedierung (23). Das Indikationsspektrum von Pb ist ähnlich dem des Phenytoin, nur daß es bevorzugt bei Grand mal vom Aufwachtyp eingesetzt wird (3, 22, 23, 24). Pb gilt als stärkster Enzyminduktor (28) von allen Antiepileptika. Phenobarbital hat des weiteren unter den Antiepileptika die längste Halbwertszeit (2 - 6 Tage). Die steady-state Plasmakonzentration wird daher erst nach 2 - 3 Wochen erreicht (2, 23, 24). Dementsprechend ist Pb nach Absetzen noch 2 - 3 Wochen im Plasma nachweisbar. Ebenso lange muß mit einer Enzyminduktion gerechnet werden (10). Die Tagesdosis wird wegen der langen Halbwertszeit in einer Einzelgabe verabreicht. Therapeutische Plasmakonzentrationen liegen im Bereich von 10 - 40 mcg/ml (25). Bei Plasmaspiegeln größer 50 mcg/ml muß mit Intoxikationen gerechnet werden (25). Die durchschnittliche Dosierung liegt bei 2 - 3 mg/kg Körpergewicht (2). Wegen großer interindividueller Unterschiede im Verhältnis Dosis zu Serumspiegel können keine verlässlichen Dosis-Serumspiegel-Relationen angegeben werden (4).

Primidon (PRM)

Primidon ist chemisch den Barbituraten nahe verwandt. Es wurde erstmals 1952 als wirksames Antiepileptikum beschrieben (7). Die antikonvulsive Wirkung wird dem Primidon selbst und seinen aktiven Metaboliten Phenobarbital und PEMA zugeschrieben (4). Primidon entspricht in seiner antiepileptischen Wirkung weitgehend dem Pb (23, 24). Die Halbwertszeit liegt bei 3 - 12 Stunden. Das steady-state wird nach 2 - 3 Tagen erreicht (2). Primidon wird im wesentlichen zu PEMA (50 %) und Pb (25 %) metabolisiert (2, 24). Bei Dosiserhöhung von Primidon nimmt die Pb-Konzentration

im Plasma linear zu (24). Die Relation der Plasmawerte von Pb zu PRM ist bei Monotherapie $1,6 \pm 0,2$ (24). Angesichts der kurzen Halbwertszeit werden drei Einzeldosen verabreicht (4). Obwohl der Hauptmetabolit PEMA und Primidon selbst eine antikonvulsive Wirkung haben, wird die PRM-Therapie im allgemeinen nach der Höhe des Pb-Serumspiegels geführt (2, 29, 30). Therapeutisch wirksame Plasmakonzentrationen für Primidon selbst liegen im Bereich von 8 - 12 mcg/ml (25). Bei Serumspiegeln größer 15 mcg/ml ist mit dem Auftreten von Intoxikationen zu rechnen (25). Die durchschnittliche Dosierung liegt bei 20 mg/kg Körpergewicht für Erwachsene (2). Wegen der interindividuellen Unterschiede im Verhältnis Dosis zu Plasmakonzentration sind keine verlässlichen Dosis-Plasmaspiegel-Relationen anzugeben (4).

Carbamazepin (CBZ)

Carbamazepin wurde 1963 als erstes Antiepileptikum aus der Reihe der tricyclischen Antidepressiva in die Therapie eingeführt (23, 24). Die antikonvulsive Wirkung ist dem Phenytoin vergleichbar (23, 24). CBZ ist ein starker Enzyminduktor. Es induziert auch seinen eigenen Abbau (10, 15). Chronisch behandelte Patienten zeigen eine Halbwertszeit von 8 - 19 Stunden (24). Bei einmaliger Gabe ist die Halbwertszeit länger. Eine mindestens 3malige Einzeldosis ist nötig, um Fluktuationen des Plasmaspiegels gering zu halten (31). Therapeutische Plasmaspiegel liegen im Bereich von 4 - 12 mcg/ml, bei Plasmaspiegeln größer 15 mcg/ml ist mit dem Auftreten von Intoxikationen zu rechnen (2). Durchschnittliche Dosierung für CBZ liegt bei 20 mg/kg Körpergewicht (2). Wegen großer interindividueller Unterschiede im Verhältnis zur Plasmakonzentration sind keine verlässlichen Dosis-Plasmaspiegel-Relationen anzugeben (4).

Dipropylacetat (DPA) oder Natrium-Valproat (VAL)

1963 wurde durch Zufall die antiepileptische Aktivität von Valproat durch Meunier et al. (9) bei Tierversuchen entdeckt. Hauptindikationsgebiete sind die Petit mal-Epilepsien (22, 32). Die Plasmahalbwertszeit beträgt 15 Stunden. Als Folge der kurzen Halbwertszeit treten erhebliche Fluktuationen der Plasmaspiegel auf, so daß die Gesamtdosis auf 3 Einzelgaben verteilt wird. Die maximale Dosis wird abends gegeben (33). Das steady-state wird nach 2 - 4 Tagen erreicht. Therapeutisch wirksame Plasmakonzentrationen liegen im Bereich von 40 - 100 mcg/ml DPA (25). Mit dem Auftreten von Intoxikationen muß bei Plasmaspiegeln größer 120 mcg/ml gerechnet werden (25). Die durchschnittliche Dosierung liegt bei 20 mg/kg Körpergewicht (2). Wegen großer interindividueller Unterschiede im Verhältnis Dosis zur Plasmakonzentration sind keine verlässlichen Dosis-Plasmaspiegel-Relationen anzugeben (4).

Ethosuximid (SUX)

Ethosuximid wurde erstmals 1958 von Zimmermann (8) in die Behandlung der Epilepsien eingeführt. Es ist neben Valproat das Mittel der 1. Wahl der Behandlung der Petit mal-Epilepsien. Es wurde allerdings von Valproat in den Hintergrund gedrängt, da Valproat im Wirkungsspektrum überlegen ist (32). Die Halbwertszeit beträgt bei Kindern 30 Stunden, bei Erwachsenen 60 Stunden (2). Das steady-state wird nach 8 - 10 Tagen erreicht. Therapeutisch wirksame Plasmakonzentrationen liegen im Bereich von 40 - 100 mcg/ml (25). Die durchschnittliche Dosierung liegt bei 15 - 20 mg/kg Körpergewicht (2). Verlässliche Dosis-Plasmaspiegel-Relationen sind nicht anzugeben (4).

Benzodiazepine

Ein Großteil der Benzodiazepine hat neben der sedativ-anxiolytischen Komponente antiepileptische Wirksamkeit. Nur das Clonazepam (CLON) erwies sich jedoch in der Langzeittherapie als erfolgreicherer Antiepileptikum (4, 32). Diazepam, intravenös verabreicht, wird als Mittel der 1. Wahl beim Status epilepticus eingesetzt (2, 3, 4, 23). Die Halbwertszeit beträgt etwa 30 Stunden, die steady-state Plasmakonzentrationen werden nach etwa 1 Woche erreicht (2). Der therapeutische Bereich ist sehr eng (0,03 - 0,08 mcg/ml), zur starken Sedierung kann es rasch kommen (23, 25). Verlässliche Dosis-Plasmaspiegel-Relationen sind nicht anzugeben (4).

1.3 INTERAKTIONEN DER ANTIEPILEPTIKA

Die klinisch wichtigsten Interaktionen treten bei der Metabolisation von Pharmaka auf, Enzymhemmung und Enzyminduktion ist möglich.

Eine konstant vorhersagbare Erhöhung des Phenytoin-Spiegels tritt nach Kutt (21) bei der Kombination von Phenytoin und Sultiam über eine Hemmung des Metabolismus von DPH auf. In einer Studie dazu fanden Richens und Houghton (34), daß die Plasmaspiegel von Phenytoin um 77 % höher waren bei Patienten, die diese Kombination erhielten, als bei Patienten, die unter Phenytoin-Monotherapie standen. Nach Spatz und Kugler (2) sind Intoxikationen bei dieser Kombination häufig. Daher sollte diese Kombination nicht mehr angewandt werden.

Durch Zugabe von Valproat zu Phenobarbital kann es nach Meinardi und Bongers (35) und Kapetanovic (36) zu einer Erhöhung der Serumspiegel von Pb kommen. Intoxikationen sind dabei möglich.

Über Interaktionen von Phenytoin und Phenobarbital wurde nach Egli (10) und Richens (34) viel kontroverses berichtet. Richens hält zwei widerstreitende Mechanismen für möglich: Auf der einen Seite Enzyminduktion durch Zugabe von Pb, auf der anderen Seite Hemmung des Abbaus von Phenytoin durch kompetitive Hemmung der parahydroxylierenden Enzyme. In einer eigenen Untersuchung fand Richens (34), eine leichte Enzymhemmung durch Zugabe von Pb und eine leichte Enzyminduktion durch Zugabe von Primidon. Nach Ruf und Sauter (37) kommt es bei zusätzlicher Verabreichung kleiner Dosen von Pb zu DPH zu einer Erniedrigung des DPH-Serumspiegels. Bei Zugabe hoher Dosen von Pb kommt es zum Anstieg der DPH-Serumspiegel. Nach Egli (10) wird Phenytoin im großen und ganzen nur mäßig induziert, was mit einer mäßigen Senkung des Serumspiegels einhergeht, vor allem aber durch Primidon, Carbamazepin und Diazepam.

Carbamazepin wird von anderen Antiepileptika am stärksten induziert, was sich in einer deutlichen Senkung der steady-state Plasmakonzentration bemerkbar machen kann (10, 38, 39). Johannesen und Standjord (39) konnten zeigen, daß mit zusätzlicher Einnahme weiterer Antiepileptika die Konzentration des 10, 11-Epoxids, des Hauptmetaboliten von Carbamazepin, im Plasma zunimmt.

Da Primidon zum Teil zu Pb metabolisiert wird, ist nach Schmidt (24) zu erwarten, daß die bei Pb-Medikation auftretenden Interaktionen auch bei Primidontherapie auftreten können.

Durch Zugabe von Ethosuximid zu anderen Antiepileptika sind keine wesentlichen Interaktionen bekannt (2). Ebenso ändert Clonazepam durch Zugabe zu anderen Antiepileptika deren Plasmakonzentration nicht wesentlich (24).

Wie die obigen Angaben zeigen, besteht eine verwirrende Vielfalt von Interaktionsmöglichkeiten bei Kombinationstherapie von Antiepileptika.

Theoretische Überlegungen erlauben nach Fröscher (29) und Janz (22) keine ausreichende Vorhersage über Ausmaß und Richtung einer Interaktion. Nur die Bestimmung der Plasmakonzentration der einzelnen kombinierten Antiepileptika kann dann im Falle von Therapieschwierigkeiten das therapeutische Feld erhellen.

Nach Egli (10) zeigen die vielfältigen Interaktionen bei antiepileptischer Kombinationstherapie, daß die Wirkung keineswegs proportional der Anzahl gleichzeitig verabreichter Substanzen ansteigen muß. Anfangserfolge können durch Interaktionswirkungen wieder zunichte gemacht werden.

1.4 PLASMASPIEGEL UND THERAPEUTISCHER BEREICH DER ANTIEPILEPTIKA

In der Literatur werden die Begriffe Blutspiegel, Plasmaspiegel und Serumspiegel weitgehend synonym verwendet. Der Begriff "Spiegel" ist nach Dengler (40) genauer als die Bezeichnung Konzentration, weil das Blut als inhomogenes und proteinhaltiges Milieu die Anwendung des Konzentrationsbegriffes erschwert.

Gemessen wird im Blut in der Regel die Gesamtkonzentration eines Antiepileptikums, die sich aus eiweißgebundenem und freiem Anteil zusammensetzt. Der freie Anteil steht mit dem eiweißgebundenen im Gleichgewicht, ebenso mit der Gewebskonzentration im Erfolgsorgan, z. B. dem Gehirn (10, 12, 18).

Eine Serumspiegelbestimmung sollte erst nach Erreichen des Fließgleichgewichtes erfolgen (13).

Bestimmungsmethoden zur quantitativen Bestimmung von Antiepileptika im Serum

Es stehen heute eine Reihe von Methoden zur quantitativen Bestimmung im Serum für nahezu alle gebräuchlichen Antiepileptika und seiner Metaboliten zur Verfügung: Spektrophotometrische Verfahren, Dünnschichtchromatographische Verfahren, gaschromatographische Verfahren, verschiedene Radioimmunoassay-Verfahren und Enzymimmuntechniken (2, 24).

Die heute gebräuchlichsten Methoden sind die Gaschromatographie und die enzymimmunologische Methode (EMIT-Enzyme Multiplied Immunoassay Technique) (13, 20). Die Gaschromatographie liefert präzise, reproduzierbare Resultate für die meisten Antiepileptika und ihre Metaboliten. Auch nicht genannte Antiepileptika werden entdeckt (screening ist möglich). Die Reagenzien sind nicht teuer.

Nachteilig sind die lange Dauer der Analysen und hohe Anforderungen an das Laborpersonal (13).

Die EMIT-Methode ist technisch einfacher, erlaubt aber nur die Bestimmung jeweils einer Substanz. Nach Erstellen einer Eichkurve liegt das Ergebnis in einigen Minuten vor. Nachteilig sind die hohen Kosten der Reagenzien. Beide Methoden liefern vergleichbare Werte (2, 13, 24).

Klinischer Wert der Serumspiegelbestimmung von Antiepileptika

Der klinische Wert der Serumspiegelbestimmung von Antiepileptika leitet sich einerseits von dem Nachweis ab, daß mit ansteigender Serumspiegelhöhe der einzelnen Antiepileptika der therapeutische Erfolg zunimmt, andererseits von der Tatsache, daß man von der verordneten Dosis nicht auf die Höhe des Serumspiegels einer Substanz schließen kann (20, 41).

Wie bei der Besprechung der einzelnen Antiepileptika bereits erwähnt, können für diese keine verlässlichen Dosis-Serumspiegel-Relationen aufgestellt werden (4). Die Bestimmung der Serumspiegel von Antiepileptika erwies sich deshalb als bessere Richtschnur für die Therapieführung als die verordnete Dosis. Ermittelt man die steady-state Konzentration eines Antiepileptikums im Serum von ambulanten Patienten, so können sich die Serumspiegel um den Faktor 40 unterscheiden, trotz gleicher Dosis (20).

Verantwortlich sind zum einen genetisch determinierte Unterschiede in der Resorption, der Eiweißbindung, der Metabolisation und der Ausscheidung. Der genetisch determinierten Metabolisationsrate der Lebermicrosomen kommt dabei die größte Bedeutung zu (14).

Weiterhin sind Veränderungen der Pharmakokinetik durch physiologische oder pathologische Faktoren verantwortlich zu machen.

Zu diesen zählen altersabhängige Änderungen der Pharmakokinetik, Schwangerschaft, der Einfluß von Biorhythmen, Änderung der Lebensgewohnheiten, interkurrente Erkrankungen des Intestinaltrakts, weitere zusätzliche Erkrankungen, sowie die Wirkung zusätzlicher Medikamente und verschiedener Umweltnoxen (10, 13, 14, 20, 29, 42).

Des weiteren kommen in Betracht unterschiedliche Bestimmungsverfahren, Zeitpunkt der Blutentnahme, Lagerung der Proben (27, 42).

Als wichtigste Ursache für die großen inter- und intraindividuellen Schwankungen der Serumspiegel der Antiepileptika bei gleicher Dosis ist die schlechte Compliance der Epilepsiepatienten zu nennen. Bis zu einem Drittel aller ambulanten Patienten nehmen die verordnete Dosis nicht oder nur unzureichend ein (13, 43, 44).

Obwohl in den letzten Jahren das Pro und Kontra einer routinemäßigen Kontrolle der Plasmaspiegel von Antiepileptika heftig diskutiert wurde, gelten folgende Indikationen zur Serumspiegelbestimmung von Antiepileptika nach Schmidt (24) und Fröscher (29) uneingeschränkt. In einer eigenen prospektiven kontrollierten Studie fand Fröscher et al. (29), daß die routinemäßig durchgeführte Serumspiegelbestimmung von Antiepileptika keinen wesentlichen Vorteil für den Therapieerfolg bringt.

Klinische Indikationen zur Bestimmung der Serumspiegel von Antiepileptika

1. Keine Anfallsfreiheit trotz Behandlung mit üblicher Dosis (Therapieresistenz)
2. Verdacht auf Intoxikation, insbesondere auch bei unklaren neurologischen und psychiatrischen Symptomen
3. Verdacht auf unregelmäßige Einnahme
4. Einstellung des Serumspiegels in den therapeutischen Bereich zum Schutz vor Unter- und Überdosierung

5. Dosisreduktion bei Anfallsfreiheit
6. Dosierungskontrolle bei zusätzlichen Erkrankungen
7. Dosierungskontrolle in der Schwangerschaft
8. Erfassung von Interaktionen
9. Bestimmung eines Ausgangswerts bei antikonvulsiv gut eingestellten Patienten
10. Verbesserung der Dosierungsrichtlinien

Therapeutischer Bereich

Bemühungen um einen therapeutischen Bereich der Antiepileptika gehen auf Buchthal et al., 1960 (45), zurück.

Durch eine Reihe sorgfältig angelegter, prospektiver klinischer Studien konnte für alle heute gebräuchlichen Antiepileptika nachgewiesen werden, daß mit ansteigender Serumspiegelhöhe der einzelnen antiepileptischen Substanzen die therapeutische Wirksamkeit zunimmt (26, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54), was die Voraussetzung für die Existenz eines sogenannten therapeutischen Bereichs bedeutet (40).

Die Serumkonzentration, oberhalb der die Majorität der Patienten anfallsfrei wird, bezeichnet man als therapeutische Serumkonzentration. Die Serumkonzentration oberhalb der die meisten Patienten Intoxikationen aufweisen, bezeichnet man als toxische Serumkonzentration (24).

Das Intervall zwischen der niedrigsten toxischen und der niedrigsten therapeutischen Plasmakonzentration des jeweiligen Antiepileptikums definiert den optimalen therapeutischen Bereich für diese Substanz (24).

Der therapeutische Bereich wird nach Matthes (13) dadurch relativiert, daß individuelle Unterschiede bezüglich der antiepileptischen Wirksamkeit bei gleicher Plasmakonzentration bestehen. Die

Grenzwerte des therapeutischen Bereichs dürfen daher nicht absolut genommen werden.

Nach neueren Forschungen wird vermutet, daß die individuellen Unterschiede bezüglich der therapeutischen Plasmakonzentration eines Antiepileptikums die verschiedenen Schweregrade einer Epilepsie widerspiegeln könnten (22, 46). Man beginnt herauszufinden, daß bei einigen Patienten ein Unterschied in der therapeutischen Plasmakonzentration für Phenytoin je nach Anfallstyp besteht (46, 55). Die therapeutische Plasmakonzentration von Phenytoin für Grand mal liegt niedriger als für psychomotorische Anfälle (55).

Nach Penin (56) ist es überhaupt noch fraglich, ob sich das System des therapeutischen Bereichs bewährt, denn es gäbe nicht wenige Fälle, die auf den therapeutischen Bereich bezogen unter- oder überdosiert wären, aber frei von Anfällen und Nebenwirkungen seien. Der Spontanverlauf mit wechselnder Anfallsbereitschaft sei ebenfalls ein Faktor, der in diesem Zusammenhang berücksichtigt werden müsse.

Nach Reynolds (46) ist die Existenz eines "fixen therapeutischen Bereichs", der auf alle Patienten anzuwenden wäre, ebenfalls fragwürdig. Das hinge aber damit zusammen, daß der Begriff des "therapeutischen Bereichs" ungünstig gewählt sei. Der Begriff eines "optimalen Bereichs" sei günstiger. Die Wahl letzteren Begriffs relativiere die Aussage, daß ein solcher Bereich für alle Patienten anzuwenden sei, als auch die Vorgabe, daß nur in diesem Bereich ein therapeutischer Erfolg möglich sei. Eingeschlossen in den Begriff sei jedoch, daß es eine maximale therapeutische Kapazität der einzelnen Antiepileptika gebe, ohne gleichzeitige ernste Toxizität. Der Vorteil der Anwendung eines sogenannten "optimalen Bereichs" für die Therapie der Epilepsie komme hauptsächlich den schweren Verlaufsformen zugute. Des weiteren könne ein Antiepileptikum bis in den toxischen Bereich voll ausgereizt werden, bevor ein zweites Medikament zugesetzt werden müsse.

1.5 MEDIKAMENTÖSE THERAPIE DER EPILEPSIEN

Das Ziel der medikamentösen Therapie ist Anfallsfreiheit ohne unerwünschte Wirkungen der Antiepileptika. Um dieses Therapieziel zu erreichen, stehen einige Hilfsmittel zur Verfügung, welche die Kontrolle der Einnahme (pill-dispenser), der Pharmakokinetik (Bestimmung der Serumspiegel) sowie der Wirkung (häufige Einbestellung in die Ambulanz) erlauben (22).

Die antiepileptische Therapie sollte nach übereinstimmender Meinung der meisten Autoren in Form einer Monotherapie begonnen und nicht ohne zwingenden Grund in eine Kombinationstherapie überführt werden (3, 22, 23, 24, 46, 56, 57, 58).

Das Medikament wird schrittweise mit kleinen Dosen beginnend alle drei bis fünf Tage um die Ausgangsdosis gesteigert, bis ein mittlerer Dosierungsbereich erreicht ist (57). Eine Monotherapie mit einem für die Anfallsform indizierten Antiepileptikum sollte immer konsequent durchgeführt werden, d. h. bei Weiterbestehen der Anfälle sollte die Dosis gesteigert werden bis an die Grenze des toxischen Schwellenwertes des Medikaments (24, 46, 57).

Führt auch dies nicht zum Erfolg, wird man ein anderes ebenso indiziertes Antiepileptikum einschleichend verabreichen, während man das erstere ausschleichend absetzt (24, 57).

Erst wenn jedes in Betracht kommende Antiepileptikum in Monotherapie konsequent eingesetzt wurde und sich nicht der entsprechende therapeutische Effekt einstellte, ist eine Kombinationstherapie indiziert (57).

Bei einem bereits unter Kombinationstherapie stehenden Patienten wird man prüfen, ob die Zahl der verabreichten Antiepileptika reduziert werden kann (24). Nach Richens bringt schon eine Halbierung der Medikamentenzahl eine Minderung der Anfallsfrequenz (18).

Ein gutes Beispiel dafür, wie weit eine mit Hilfe der Serumspiegelbestimmung kontrollierte Monotherapie führen kann, hat Reynolds et al. (46) gegeben.

31 vorher unbehandelte Patienten mit Grand Mal oder/und fokalen Anfällen wurden nur mit Phenytoin unter Kontrolle der Serumspiegel behandelt. 26 Patienten konnten über einen Zeitraum von 42 Monaten beobachtet werden. Anfallsfrei wurden 80%. Therapiere-sistenz trat bei 12 % der Patienten auf, die als Therapieversager bei Monotherapie aufgefaßt werden müssen. Der Grad der Anfalls-kontrolle korrelierte signifikant mit der Höhe der Phenytoinserum-spiegel.

Reynolds hält es daher für möglich, daß frühzeitig eingesetzte Mo-notherapie unter Serumspiegelkontrolle zu einer Verbesserung der Prognose der Epilepsie ebenso wie zur Vermeidung einer Polyphar-makotherapie führen kann (46).

2 ZIEL DER ARBEIT

Ziel der Arbeit ist es, die unter Serumspiegel-Kontrolle geführte medikamentöse Therapie der Epilepsien, wie sie an der Epilepsie-Ambulanz der Psychiatrischen Klinik der Universität München durchgeführt wurde, innerhalb des Zeitraums von 1978 - 1981 zu untersuchen.

Folgende Fragestellungen werden bearbeitet:

1. Bezüglich angewandter Therapien

Wie häufig kommt eine Monotherapie, wie häufig eine Kombinationstherapie zur Anwendung?

Welche Antiepileptika werden verabreicht und wie häufig?

Welche Kombinationen werden angewendet und wie häufig?

2. Bezüglich Dosierung und Serumspiegelhöhe der Antiepileptika

Welche Mittelwerte der enzym-immunologisch bestimmten Serumspiegel und welche mittlere Dosierung der einzelnen Antiepileptika ergeben sich, bei Mono- und bei Kombinationstherapie?

In welchem Verhältnis stehen die Serumspiegel zum therapeutischen Bereich?

Wie häufig treten toxische Serumspiegel, wie häufig nicht meßbare Serumspiegel auf?

3. Bezüglich der Interaktionen der Antiepileptika untereinander

Lassen sich Interaktionen aufzeigen?

4. Vergleich von Mono- mit Kombinationstherapie

Aus der Gruppe der Patienten der Epilepsie-Ambulanz der Psychiatrischen Klinik der Universität München wurden diejenigen in die Untersuchung aufgenommen, von denen innerhalb der Jahre 1978 - 1981 Serumspiegel-Bestimmungen der verabreichten Antiepileptika (AE) durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 197 Patienten erfaßt. 101 Frauen und 96 Männer im Alter von 13 bis 68 Jahren, Durchschnittsalter 32,5 Jahre. Aus deren Krankengeschichten wurde Name, Geburtsdatum, erhaltene antiepileptische Medikation, Höhe der Serumspiegel der Antiepileptika, Datum der Serumspiegel-Bestimmungen und Dosierung der Antiepileptika zum jeweiligen Zeitpunkt der Bestimmung entnommen.

Die Serumspiegel-Bestimmungen der Antiepileptika wurden im Institut für Klinische Chemie, Bereich Endokrinologie und Stoffwechselchemie, des Klinikums Großhadern durchgeführt. Es wurden folgende Antiepileptika bestimmt: Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Carbamazepin, Ethosuximid und Valproat. Nicht bestimmt wurden Benzodiazepine und Antiepileptika II. Ordnung. Die Serumspiegel wurden nach der homogenen enzym-immunologischen Methode (EMIT, Syva-Institut, Kalifornien) bestimmt.

Insgesamt wurden für die Epilepsie-Ambulanz der Psychiatrischen Klinik der Universität 697 Serumspiegel der Antiepileptika innerhalb der Jahre 1978 - 1981 bestimmt. 13 Serumspiegel-Bestimmungen mußten verworfen werden, da unzureichende Angaben zu den Personalien vorlagen.

4 EIGENE ERGEBNISSE

4.1 ANWENDUNGSHÄUFIGKEIT VON MONOTHERAPIE UND KOMBINATIONSTHERAPIE

Von 1978 - 1981 wurden 197 Patienten der Epilepsie-Ambulanz der Psychiatrischen Klinik der Universität München unter Kontrolle der Antiepileptika Serumspiegel medikamentös behandelt. 117 Patienten erhielten eine Monotherapie, 92 Patienten eine Kombinationstherapie mit zwei Antiepileptika und 16 Patienten eine Kombinationstherapie mit drei Antikonvulsiva. Davon erhielten 22 Patienten sowohl eine Monotherapie als auch eine Kombinationstherapie mit zwei Antikonvulsiva und 6 Patienten sowohl eine Kombination mit zwei als auch drei Antiepileptika.

TABELLE 2.0

ÜBERSICHT ÜBER DIE VERORDNUNG VON ANTIEPILEPTIKA ALLEINE (MONOTHERAPIE) ODER IN KOMBINATION (KOMBINATIONSTHERAPIE)

	absolut	in % der Gesamt- verordnungen	Anzahl der Patienten
Verordnung einer Substanz allein, Monotherapie	121	49,4 %	117
Verordnung von zwei Sub- stanzen zusammen, 2er-Kombinationstherapie	104	42,4 %	92
Verordnung von drei Sub- stanzen zusammen, 3er-Kombinationstherapie	20	8,2 %	16
Gesamtanzahl der Verordnungen	245	100 %	-

Die Anwendungshäufigkeit einer Mono- oder Kombinationstherapie ergab sich aus der Anzahl der Verordnungen der Antiepileptika je Monotherapie oder Kombinationstherapie.

Als Verordnung galt jede Erstverordnung einer Substanz oder einer Kombination, sowie jede Änderung der Medikation durch Hinzufügen oder Absetzen oder Wechsel auf ein anderes Antikonvulsivum, so daß die Anwendungshäufigkeit einer Mono- oder Kombinationstherapie nicht der Anzahl der damit behandelten Patienten entspricht.

Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, wurde eine Monotherapie annähernd ebenso häufig wie eine Kombinationstherapie angewendet. Dabei kam eine Monotherapie in 121 Fällen, eine Kombinationstherapie mit zwei Antiepileptika in 104 Fällen und eine Kombinationstherapie mit drei Antikonvulsiva in 20 Fällen zur Anwendung.

4.2 VERABREICHUNGSHÄUFIGKEIT DER ANTIEPILEPTIKA

Einen Überblick über die Verabreichungshäufigkeit der einzelnen Antiepileptika (AE) sowohl im Rahmen der Monotherapie, als auch innerhalb der 2er und 3er-Kombinationstherapien, gibt Tabelle 3.

Phenytoin war die am häufigsten verwendete Substanz mit 33,7 %, gefolgt von Carbamazepin mit 20,6 %. Primidon mit 14,9 % und Phenobarbital mit 11,8 % nehmen die dritte und vierte Stelle ein. Faßt man jedoch Phenobarbital und Primidon zusammen, so wurden diese Substanzen mit 26,7 % etwas häufiger als Carbamazepin angewendet.

Legt man der Häufigkeit der Anwendung der einzelnen Therapieformen ($n = 245$) die Menge der verordneten Substanzen ($n = 389$) zugrunde, so wurden durchschnittlich 1,58 Antiepileptika pro Patient verabreicht.

TABELLE 3.0

VERABREICHUNGSHÄUFIGKEIT DER ANTIEPILEPTIKA IN DEN
JAHREN 1978 - 1981

Antiepileptika	Mono- therapie	2er- Kombi- nation	3er- Kombi- nation	Gesamt	Prozentuale Verteilung
Phenytoin (DPH)	57	60	14	131	33,7 %
Carbamazepin (CBZ)	27	44	9	80	20,6 %
Primidon (PRM)	16	33	9	58	14,9 %
Phenobarbital (Pb)	4	34	8	46	11,8 %
Valproat (VAL)	9	23	6	38	9,8 %
Ethosuximid (SUX)	0	7	4	11	2,8 %
Clonazepam (CLON)	8	6	10	24	6,1 %
Sultiam	0	1	0	1	0,3 %
	121	208	60	389	100,0 %

Nach der großen Sammelstatistik von Guelen et al. (59) aus dem Jahre 1975 erhielten von den 11720 ambulanten Patienten mit Epilepsie diese durchschnittlich 3,2 Medikamente, davon waren 84,3 % Antiepileptika. Nur 4,1 % der Patienten erhielten eine Monotherapie, 30 % eine 2er-Kombination. In der Studie von Guelen (59) war die Verordnungshäufigkeit der einzelnen Antiepileptika folgende: Phenobarbital 28,5 %, Phenytoin 25,3 %, Carbamazepin 11,6 %, Primidon 8,2 %, Ethosuximid 3,9 %, Valproat 3,4 %, Clonazepam 0,6 %.

4.3 VERABREICHUNGSHÄUFIGKEIT DER EINZELNEN ZWEIER-KOMBINATIONEN

Über die verwendeten 2er-Kombinationen gibt Tabelle 3.1 Aufschluß. Die häufigste 2er-Kombination war, faßt man Phenobarbital und Primidon zusammen, Phenytoin und Phenobarbital/Primidon, die zweithäufigste 2er-Kombination Phenytoin und Carbamazepin.

4.4 VERABREICHUNGSHÄUFIGKEIT DER EINZELNEN DREIER-KOMBINATIONEN

Die Dreier-Kombinationen sind in Tabelle 3.2 aufgeführt. Am häufigsten, faßt man Phenobarbital und Primidon zusammen, wurden Phenytoin + Carbamazepin + Phenobarbital/Primidon kombiniert, gefolgt von der Kombination Phenytoin + Clonazepam + Phenobarbital/Primidon. Am dritthäufigsten wurde die Kombination Phenytoin + Ethosuximid + Phenobarbital/Primidon verabreicht.

TABELLE 3.1

VERABREICHUNGSHÄUFIGKEIT DER 2er-KOMBINATIONEN

Kombinierte Antiepileptika	Anzahl der Verordnungen
Phenytoin + Phenobarbital	21
Phenytoin + Primidon	12
Phenytoin + Carbamazepin	17
Phenytoin + Valproat	4
Phenytoin + Ethosuximid	3
Phenytoin + Clonazepam	3
Phenobarbital + Carbamazepin	6
Primidon + Carbamazepin	11
Phenobarbital + Valproat	7
Primidon + Valproat	6
Primidon + Ethosuximid	3
Primidon + Sultiam	1
Carbamazepin + Valproat	6
Carbamazepin + Clonazepam	3
Carbamazepin + Ethosuximid	1
Anzahl der Verordnungen gesamt	104

TABELLE 3.2

VERABREICHUNGSHÄUFIGKEIT DER 3er-KOMBINATIONEN

Kombinierte Antiepileptika	Anzahl der Verordnungen
Phenytoin + Carbamazepin + Phenobarbital	3
Phenytoin + Primidon + Clonazepam	3
Phenytoin + Carbamazepin + Primidon	1
Phenytoin + Phenobarbital + Clonazepam	1
Phenytoin + Phenobarbital + Ethosuximid	1
Phenytoin + Primidon + Ethosuximid	2
Phenytoin + Primidon + Valproat	1
Phenytoin + Ethosuximid + Clonazepam	1
Phenytoin + Valproat + Clonazepam	1
Phenobarbital + Valproat + Clonazepam	1
Phenobarbital + Carbamazepin + Clonazepam	2
Primidon + Carbamazepin + Valproat	2
Carbamazepin + Valproat + Clonazepam	1
Anzahl der Verordnungen gesamt	20

4.5 HÖHE DER SERUMSPIEGEL UND DOSIERUNG DER ANTI-EPILEPTIKA

4.5.1 Monotherapie

Das Material der unter Serumspiegelkontrolle der Antiepileptika geführten Monotherapien ist in den Tabellen 4 und 5 und in den Abbildungen 1 - 4 zusammengefaßt.

Der Tabelle 4 sind die errechneten Mittelwerte der untersuchten Serumspiegel einer Substanz, der Dosierungsbereich und die mittlere Dosierung zu entnehmen. Der jeweilige therapeutische Bereich ist zum Vergleich angegeben.

In den Abbildungen 1 - 4 werden die unter Monotherapie erzielten Serumspiegel der Antiepileptika in bezug zur Dosis grafisch dargestellt.

Tabelle 5 zeigt das Verhältnis der untersuchten Serumspiegel der einzelnen Substanzen zum jeweiligen therapeutischen Bereich. Die Anzahl der Serumspiegel im toxischen Bereich und derer mit einem Wert kleiner 1 gehen ebenfalls aus dieser Tabelle hervor.

TABELLE 4.0
MITTLERE SERUMSPIEGEL UND MITTLERE DOSIERUNG DER IN MONOTHERAPIE VERABREICHTEN
ANTIPILEPTIKA

MONOTHERAPIE Antiepileptika	Anzahl der Serumspiegel	Tagesdosis von - bis mg	Mittlere Dosis mg	S e r u m s p i e g e l von - bis Mittelwert mcg/ml		Therapeutischer Bereich mcg/ml
				mcg/ml	mcg/ml	
Phenytoin DPH	108	100 - 400	284	< 1 - 43,6	9,0 ± 7,2	5 - 20
Carbamazepin CBZ	44	300 - 1400	674	< 1 - 25,5	6,9 ± 4,1	4 - 12
Phenobarbital Pb Pb aus Primidon	37	50 - 200 375 - 1500	144 812	< 1 - 53,4	17,4 ± 12,2	10 - 40
Primidon PRM	29	375 - 1500	812	2,5 - 24,5	10,9 ± 4,3	8 - 12
Valproat (Dipropylacetat) (VAL)	16	450 - 2000	1344	< 1 - 181,0	80,3 ± 53,3	40 - 100

TABELLE 5.0

DARSTELLUNG DER SERUMSPIEGELHÖHE DER IN MONOTHERAPIE VERABREICHTEN AE ZUM JEWEILIGEN THERAPEUTISCHEN
BEREICH

ANTIEPILEPTIKA	Anzahl der Serumspiegel	Anzahl der Ssp. < 1 tox. Ssp.		im	oh	uh	Therapeutischer Bereich mcg/ml	Toxischer Bereich mcg/ml
Phenytoin (DPH)	108	2	3	66 (61,0 %)	8 (7,0 %)	34 (31,0 %)	5 - 20	> 25
Phenobarbital (Pb)	37	3	1	24 (64,9 %)	2 (5,4 %)	11 (29,7 %)	10 - 40	> 50
Carbamazepin (CBZ)	44	2	1	40 (91,0 %)	2 (4,5 %)	2 (4,5 %)	4 - 12	> 15
Primidon (PPM)	29	0	4	19 (65,5 %)	4 (13,8 %)	6 (20,7 %)	8 - 12	> 15
Valproat (VAL)	16	0	0	7 (43,7 %)	4 (25,0 %)	5 (31,2 %)	40 - 100	> 120
	234 (100 %)	9 (3,8 %)	13 (5,5 %)	156 (66,7 %)	20 (8,5 %)	58 (24,8 %)	-	-

im = innerhalb des therapeutischen Bereichs
oh = oberhalb des therapeutischen Bereichs
uh = unterhalb des therapeutischen Bereichs

4.5.1.1 Phenytoin-Monotherapie

Die erfaßten Daten zur Phenytoin-Monotherapie sind in Abbildung 1 und den Tabellen 4 und 5 dargestellt.

Phenytoin wurde in allen Fällen einer Monotherapie am häufigsten angewendet (siehe Tabelle 3.0). 57 Patienten erhielten im Beobachtungszeitraum eine Phenytoin-Monotherapie.

Wie aus Tabelle 4 hervorgeht, liegen 108 Serumspiegel für DPH vor. Die mittlere Dosierung betrug 284 mg Phenytoin. Der mittlere Serumspiegel von 9,0 mcg/ml liegt im therapeutischen Bereich, legt man die neueren Angaben zum therapeutischen Bereich mit 5 - 20 mcg/ml zugrunde (26, 27). Geht man jedoch von dem klassischen therapeutischen Bereich von 10 - 20 mcg/ml (45) aus, so liegt der Mittelwert aller 108 DPH-Serumspiegel (Ssp.) im suboptimalen Bereich.

In Abb. 1 sind alle 108 DPH-Serumspiegel grafisch zur verabreichten Dosis dargestellt. Der errechnete Mittelwert von 9,0 mcg/ml ist durch ein Quadrat gekennzeichnet. Der angestrebte therapeutische Bereich von 5 - 20 mcg/ml ist durch horizontale unterbrochene Linien gekennzeichnet. Betrachtet man die Serumspiegel, die im therapeutischen Bereich liegen, so fällt eine Häufung im unteren Drittel (5 - 10 mcg/ml) des therapeutischen Bereichs auf. Das trifft vor allem für DPH-Ssp. zu, die bei einer Dosis von 300 mg DPH erzielt wurden, also einer Dosis, die im Rahmen der Dosierungsrichtlinien für Erwachsene liegt (siehe Tabelle 1.0). Die meisten Serumspiegelwerte unterhalb des therapeutischen Bereichs wurden ebenfalls bei einer Dosis von 200 und 300 mg DPH erzielt. Verantwortlich dafür könnte neben einer Unterdosierung pro kg Körpergewicht eine schlechte Compliance von seiten der Patienten sein, was in der Literatur als häufigste Ursache für zu niedrige Serumspiegel neben einer Unterdosierung angesehen wird (2, 20, 29, 46).

Abb. 1



Als weitere Ursachen kommen interindividuelle Unterschiede der Metabolisierungsrate, Interaktionen mit zusätzlichen nicht antikonvulsiv wirksamen Pharmaka, Resorptionsstörungen durch interkurrente Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Änderungen der Lebensgewohnheiten und der Eß- und Trinkgewohnheiten in Betracht.

Von den 34 Ssp. unterhalb des therapeutischen Bereichs (Tabelle 5) sind nur zwei nicht meßbar (kleiner 1) bei einer Dosis von 200 mg (siehe Abbildung 1), was man mit Sicherheit als Indiz für Nichteinnahme werten kann.

Wie aus Tabelle 5 hervorgeht, liegen 8 DPH-Ssp. oberhalb des therapeutischen Bereichs. Davon sind 3 DPH-Ssp. im toxischen Bereich (siehe Abbildung 1). Nach Pippenger et al. (25) muß bei einem DPH-Ssp. größer 25 mcg/ml mit dem Auftreten von Intoxikationen gerechnet werden. An der geringen Anzahl der DPH-Ssp. im toxischen Bereich kann ersehen werden, daß versucht wurde, Intoxikationen zu vermeiden, wobei bei Phenytoin wegen seiner Sättigungskinetik die Gefahr in den toxischen Bereich zu gelangen im Vergleich zu allen übrigen Antiepileptika am größten ist (10, 18). Als Beispiel dafür kann der toxische DPH-Ssp. von 43,6 mcg/ml bei der Dosis von 200 mg DPH dienen (siehe Abbildung 1).

Zusammenfassung

Phenytoin wurde am häufigsten von allen in Monotherapie verabreichten Antiepileptika verordnet. Der Mittelwert aller 108 Ssp. von 9,0 mcg/ml liegt im unteren Drittel des therapeutischen Bereichs, legt man die neueren Angaben zum therapeutischen Bereich zugrunde (5 - 20 mcg/ml).

61 % aller DPH-Ssp. liegen im angestrebten therapeutischen Bereich, 31 % liegen unterhalb und 7 % oberhalb (siehe Tabelle 5). Intoxikationen konnten größtenteils vermieden werden.

4.5.1.2 Carbamazepin-Monotherapie

Die erfaßten Daten zur Carbamazepin-Monotherapie sind in Abbildung 2 und den Tabellen 4 und 5 dargestellt.

Carbamazepin wurde in Monotherapie am zweithäufigsten angewendet (Tabelle 3). Wie aus Tabelle 4 hervorgeht, liegen 44 Serumspiegel für CBZ vor. Der Mittelwert aller CBZ-Ssp. von 6,9 mcg/ml liegt im therapeutischen Bereich (4 - 12 mcg/ml). Die mittlere Dosierung betrug 674 mg CBZ pro Patient.

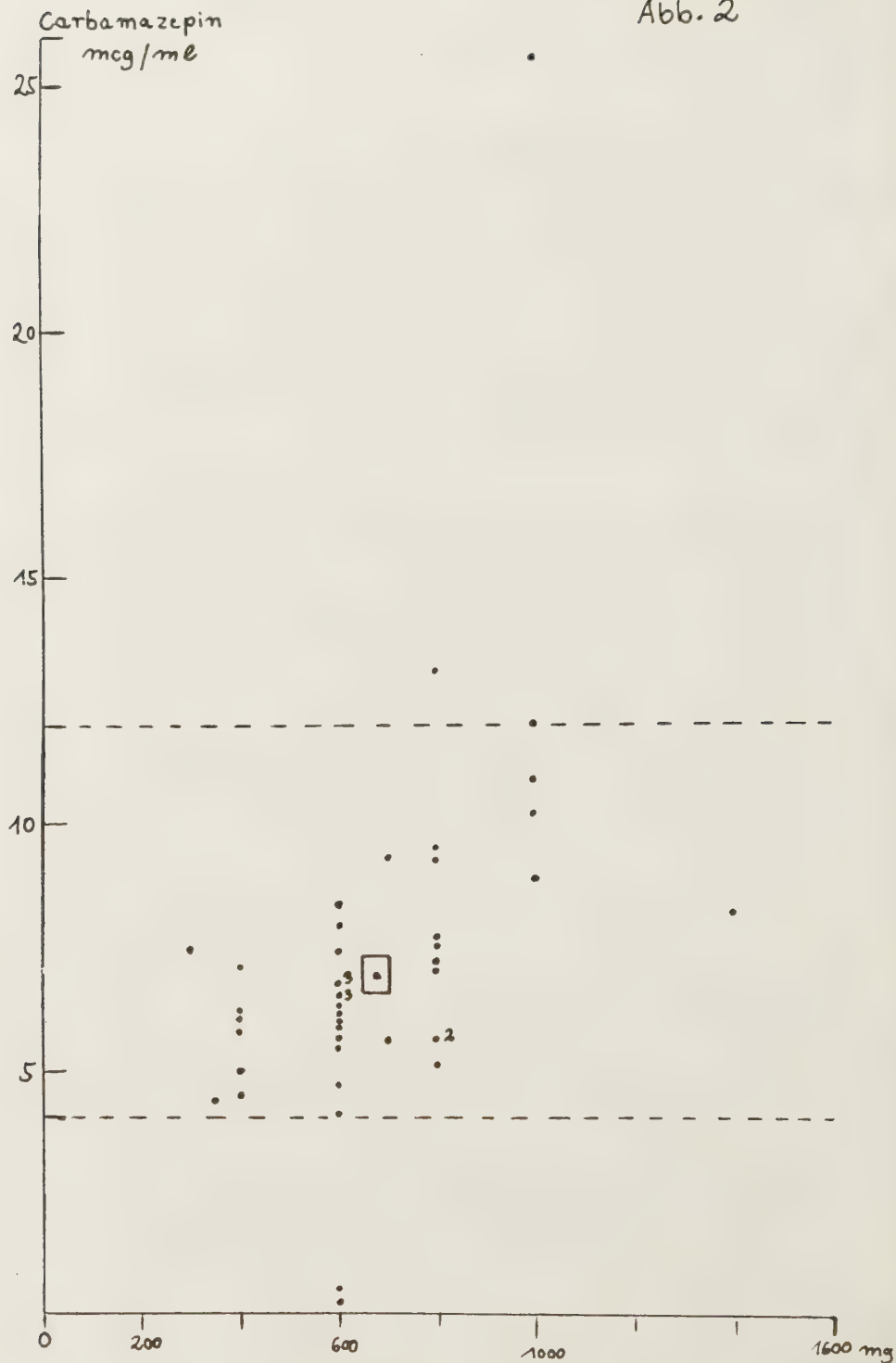
In Abbildung 2 sind alle CBZ-Ssp. grafisch zur verabreichten Dosis dargestellt. Der therapeutische Bereich ist durch horizontale unterbrochene Linien angegeben. Der Mittelwert aller CBZ-Ssp. ist durch ein Quadrat gekennzeichnet. Wie man der Abbildung entnehmen kann, liegt die Mehrzahl der ermittelten CBZ-Ssp. im therapeutischen Bereich. Es liegt nur ein toxischer Serumspiegel von 25,5 mcg/ml bei einer Dosis von 1.000 mg CBZ vor.

Unterhalb des therapeutischen Bereichs liegen nur zwei Ssp. mit einem Wert kleiner 1 bei einer verordneten Dosis von 600 mg CBZ, was für Nichteinnahme des Medikaments spricht.

Trotz der relativ niedrigen mittleren Dosierung von 674 mg, in der Literatur werden 1.000 - 1.200 mg CBZ als mittlere Dosierung für Erwachsene angegeben (2, 10, 25), liegen 91 % aller CBZ-Ssp. im angestrebten therapeutischen Bereich (siehe Tabelle 5), 4,5 % liegen oberhalb und 4,5 % unterhalb.

Verglichen mit der Phenytoin-Monotherapie ein deutlich besseres Ergebnis. Auch Fröscher und Mitarbeiter (29) konnten im Rahmen ihrer prospektiven kontrollierten Studie zur Frage des Einflusses der Kenntnis der Serumspiegel von Antiepileptika auf den Therapieerfolg ein bedeutend besseres Ergebnis mit CBZ erzielen als mit Phenytoin. "Gegen Ende des Beobachtungsjahres lagen die Serumspiegel für CBZ bei der Mehrzahl der Patienten im therapeutischen Bereich" (29).

Abb. 2



4.5.1.3 Phenobarbital- und Primidon-Monotherapie

Das Material zur Phenobarbital/Primidon-Monotherapie ist in Abbildung 3 und Tabelle 4 und 5 dargestellt.

Phenobarbital wurde in Monotherapie nur in 4 Fällen eingesetzt. Primidon dagegen in 16 Fällen (Tabelle 3). Es liegen 37 Pb-Serumspiegel vor, dabei entstammen 29 Serumspiegel dem Primidon und 8 Pb-Ssp. dem Phenobarbital selbst. Der Mittelwert aller Pb-Ssp. von 17,4 mcg/ml liegt im therapeutischen Bereich, wie Tabelle 4 zu entnehmen ist. Durchschnittlich wurde dabei Phenobarbital mit 144 mg und Primidon mit 812 mg dosiert. Der mittlere Serumspiegel von Primidon selbst liegt mit einem Wert von 10,9 mcg/ml ebenfalls im therapeutischen Bereich (Tabelle 4).

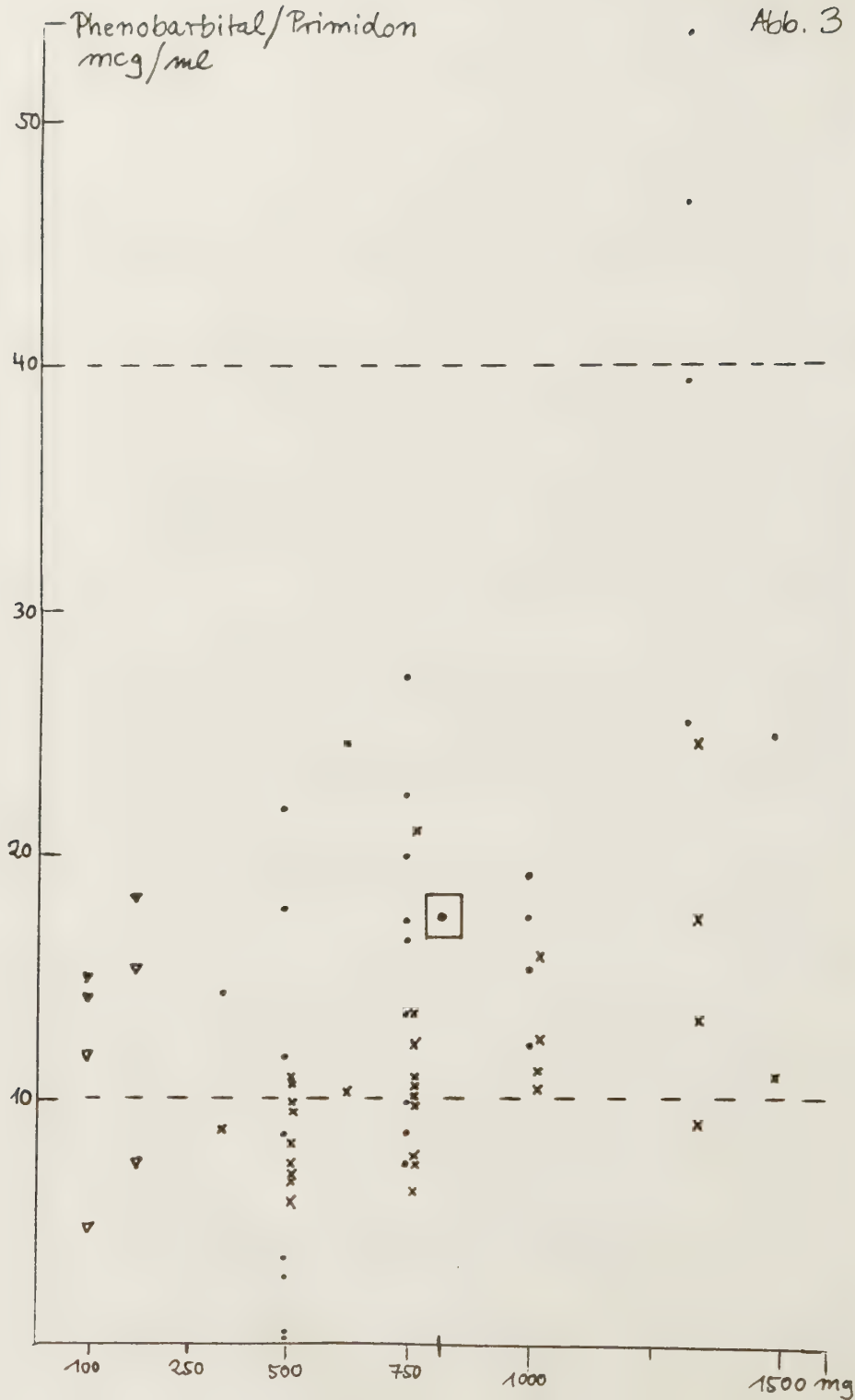
Da Primidon zu 25 % zu Phenobarbital metabolisiert wird, steuert man im allgemeinen die Primidontherapie nach der Höhe des Pb-Ssp. (30). Unter anderem deshalb, weil Pb aufgrund seiner langen Halbwertszeit keine wesentlichen tageszeitlichen Schwankungen in der Höhe seines steady-state-Serumspiegels aufweist.

Wie aus Tabelle 5.0 hervorgeht, liegen 64,9 % der Pb-Ssp. im therapeutischen Bereich, 5,4 % oberhalb und 29,7 % unterhalb des therapeutischen Bereichs.

Betrachtet man die Primidonspiegel selbst, die bei unserem Patientenkollektiv immer mitbestimmt wurden, so sieht man, daß prozentual ein geringerer Anteil im therapeutischen Bereich liegt (Tabelle 5). Dabei ist anzumerken, daß die Dosierung bei Patienten mit einer Primidon-Therapie mehr nach dem Serumspiegel von Phenobarbital als nach dem Serumspiegel von Primidon ausgerichtet wurde.

Aus diesem Grunde wurden in unserer Untersuchung die Pb-Ssp. aus Phenobarbital selbst und aus Primidon zusammengefaßt.

Abb. 3



In Abbildung 3 sind alle Serumspiegel aus Phenobarbital/Primidon-Monotherapie grafisch zur jeweils verordneten Dosis dargestellt. Der errechnete Mittelwert aller Pb-Ssp. ist durch ein Quadrat gekennzeichnet. Die Punkte stehen für die Pb-Ssp. und die Kreuze für die Primidon-Ssp., die sich entsprechend der jeweilig verabreichten Dosis ergaben. Der therapeutische Bereich für Pb ist durch eine gestrichelte Linie gekennzeichnet. Die Dreiecke bezeichnen Pb-Ssp., die der Verabreichung von Phenobarbital entstammen. Auch aus der grafischen Darstellung ist ablesbar, daß sich die Mehrzahl der Pb-Ssp. im therapeutischen Bereich befindet. Nur ein Pb-Ssp. liegt im toxischen Bereich bei Gabe von 1375 mg Primidon, dagegen vier Primidon-Ssp. bei Gabe von 750, 1.000 und 1375 mg Primidon.

Pb-Ssp. kleiner 1 liegen dreimal vor bei meßbarem Primidon-Spiegel, was nach Richens (30) ein Zeichen für unzuverlässige Einnahme ist.

4.5.1.4 Valproat-Monotherapie

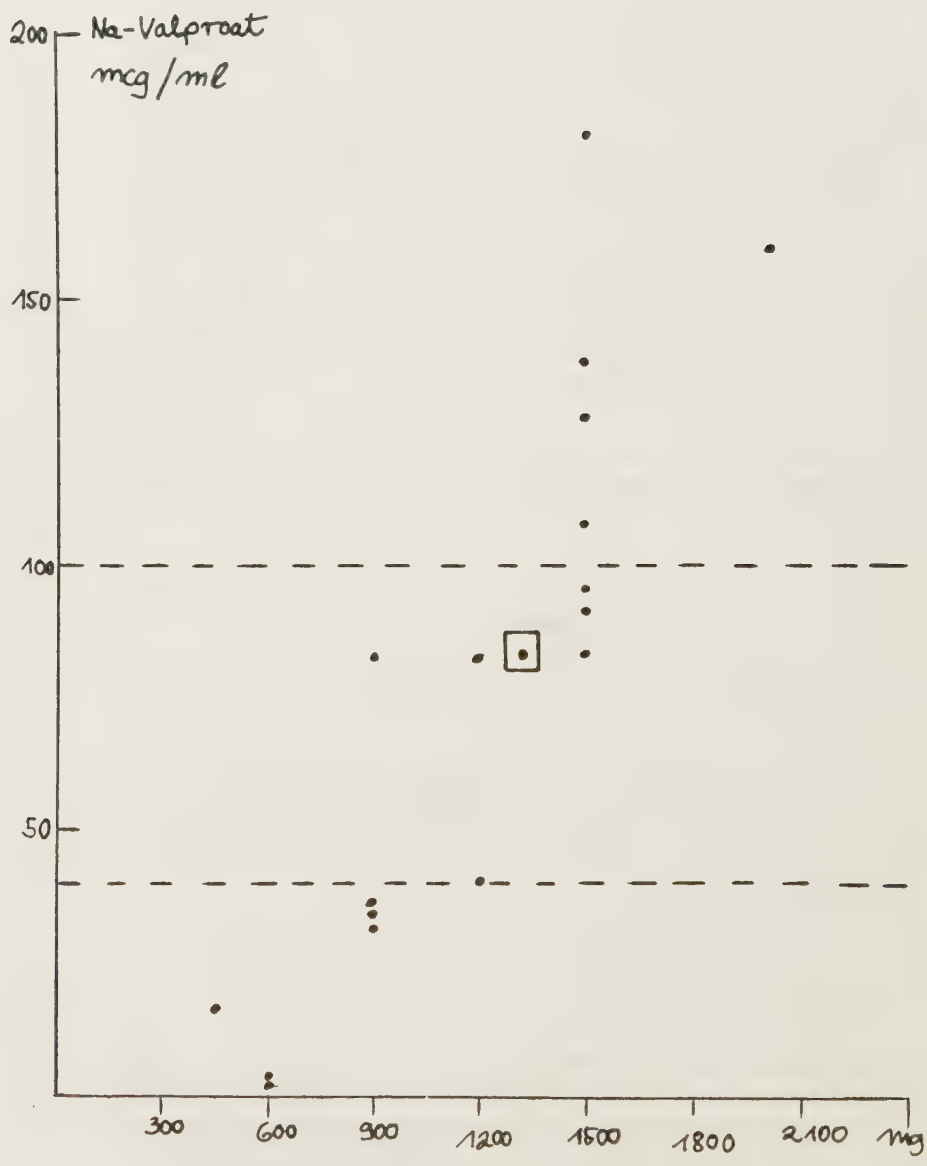
Die erfaßten Daten zur Valproat-Monotherapie sind in Abbildung 4 und den Tabellen 4 und 5 dargestellt.

Valproat (Dipropylacetat) steht in der Verabreichungshäufigkeit im Rahmen der durchgeführten Monotherapien an vorletzter Stelle, gefolgt von Clonazepam, von welchem aber keine Serumspiegelbestimmungen vorliegen.

VAL wurde an neun Patienten in Monotherapie verabreicht (siehe Tabelle 3).

Der Mittelwert aller 16 VAL-Ssp. von 80,3 mcg/ml liegt im therapeutischen Bereich. Die mittlere Dosierung betrug 1344 mg VAL pro Patient (siehe Tabelle 4). In Abbildung 4 sind alle VAL-Ssp. zur Dosis grafisch dargestellt. Der Mittelwert aller Ssp. ist durch

Abb. 4



ein Quadrat gekennzeichnet. Der therapeutische Bereich ist durch gestrichelte horizontale Linien eingezeichnet.

Wie aus Tabelle 5 hervorgeht, liegen nur 43,7 % aller Serumspiegel im therapeutischen Bereich, 31,2 % liegen unterhalb und 25 % oberhalb des sogenannten therapeutischen Bereichs. Von den Serumspiegeln unterhalb des therapeutischen Bereichs sind zwei kleiner 1 und sprechen somit für Nichteinnahme (siehe Abbildung 4).

Im Vergleich zu Phenytoin-, Carbamezepin- und Primidon-Monotherapie liegen bei Valproat-Monotherapie prozentual die meisten Serumspiegel recht hoch, und ein großer Anteil, trotz einer durchschnittlichen Dosierung von 1.344 mg VAL, was den Dosierungsrichtlinien für Erwachsene entspricht, unterhalb des therapeutischen Bereichs.

Dieses Ergebnis könnte darauf zurückzuführen sein, daß die Höhe des steady-state Serumspiegels von VAL besonders großen tageszeitlichen Schwankungen unterliegt (Schäfer et al. 1977 (33)), so daß die Höhe des Serumspiegels vom Zeitpunkt der Blutentnahme abhängig ist.

Bei ambulanten Patienten ist es jedoch in der Praxis meist mit Schwierigkeiten verbunden, die gleichen und optimalen Bedingungen für alle Patienten zu erzielen (60).

4.5.1.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Eine Monotherapie wurde im Beobachtungszeitraum von 1978 - 1981 in 121 Fällen angewendet.

Wie Tabelle 5 zeigt, konnte mit Carbamazepin das beste Ergebnis erzielt werden. 91 % der CBZ-Ssp. liegen im therapeutischen Bereich. Auch Fröscher (29) erzielte in einer prospektiven kontrollierten Studie mit Carbamazepin das beste Ergebnis.

Das zweitbeste Ergebnis wurde mit Phenobarbital/Primidon erzielt.

Nur an dritter Stelle steht die Phenytoin-Monotherapie, obwohl Phenytoin am häufigsten angewendet wurde. Das könnte darauf zurückzuführen sein, daß mit Phenytoin wegen seiner Sättigungskinetik vorsichtiger dosiert wurde, zumal es sich um ambulante Patienten handelte.

Im Rahmen der Monotherapie wurden insgesamt 234 Serumspiegel der einzelnen Antiepileptika bestimmt. Davon liegen 66,7 % ($n = 156$) im therapeutischen Bereich, 8,5 % ($n = 20$) oberhalb und 24,8 % ($n = 58$) unterhalb des angestrebten therapeutischen Bereichs.

3,8 % ($n = 9$) der 234 Serumspiegel sind kleiner 1 und 5,5 % ($n = 13$) der untersuchten Serumspiegel liegen im toxischen Bereich.

Die mittleren Serumspiegelwerte aller in Monotherapie angewendeten Antiepileptika liegen im therapeutischen Bereich, setzt man bei Phenytoin die neueren Angaben zum therapeutischen Bereich voraus.

4.5.2 Kombinationstherapie

Das Material der unter Serumspiegelkontrolle geführten Kombinationstherapien ist in den Tabellen 5.1, 5.2 und 6 - 10 zusammengefaßt.

Den Tabellen 6 und 7 sind die mittleren Serumspiegel und die mittlere Dosierung der in Kombinationstherapie verabreichten Antiepileptika zu entnehmen. Tabelle 6 betrifft die in 2er-Kombination verabreichten Antiepileptika und Tabelle 7 die in 3er-Kombination verabreichten Antiepileptika.

In den Tabellen 5.1 und 5.2 wird das Verhältnis der Serumspiegel der einzelnen Antiepileptika zum jeweiligen therapeutischen

TABELLE 6.0 MITTLERE SERUMSPIEGEL UND MITTLERE DOSIERUNG DER AE BEI 2er-KOMBINATIONSTHERAPIE

ZWEIER-KOMBINATION	Anzahl der Serumspiegel	Tagesdosis mg		Serumspiegel mcg/ml		Therapeutischer Bereich mcg/ml
		von - bis	$\bar{x}$	von - bis	$\bar{x}$	
Antiepileptika	n					-
Phenytoin (DPH)	96	75 - 450	243	< 1 - 61,2	10,3 $\pm$ 9,5	5 - 20
Phenobarbital (Pb) Pb aus Primidon	101	75 - 300 250 - 1375	160 — 815	< 1 - 51,4	18,5 $\pm$ 10,1	10 - 40
Carbamazepin (CBZ)	83	200 - 1400	645	< 1 - 25,5	5,0 $\pm$ 2,0	4 - 12
Primidon (PRM)	47	250 - 1375	815	2,8 - 20,2	8,4 $\pm$ 3,6	8 - 12
Valproat (VAL)	13	600 - 1800	1390	3,8 - 115	67,2 $\pm$ 34,9	40 - 100
Ethosuximid (SUX)	7	250 - 1000	722	5,0 - 23,6	16,1 $\pm$ 5,9	40 - 100

$\bar{x}$ = Mittelwert

TABELLE 5. 1

DARSTELLUNG DER SERUMSPIEGELHÖHE DER IN 2er-KOMBINATION ANGEWANDTEN AE IM VERGLEICH ZUM THERAPEUTISCHEN BEREICH

ANTIEPILEPTIKA	Anzahl der Serumspiegel	Anzahl der Ssp. < 1 tox. Ssp.		im	oh	uh	Therapeutischer Bereich mcg/ml	Toxischer Bereich mcg/ml
Phenytoin (DPH)	96	8	10	45 (46,9 %)	15 (15,6 %)	36 (37,5 %)	5 - 20	> 25
Phenobarbital (Pb)	101	3	1	76 (75,2 %)	4 (4 %)	21 (20,8 %)	10 - 40	> 50
Carbamazepin (CBZ)	83	2	0	54 (65,0 %)	0	29 (35,0 %)	4 - 12	> 15
Primidon (PRM)	47	2	1	22 (47,0 %)	7 (14,8 %)	18 (38,2 %)	8 - 12	> 15
Valproat (VAL)	13	0	0	10 (77,0 %)	0	3 (23,0 %)	40 - 100	> 120
Ethosuximid (SUX)	6	0	0	0	0	6 (100,0 %)	40 - 100	> 100
	346 (100 %)	15 (4,3 %)	12 (3,4 %)	207 (59,8 %)	26 (7,5 %)	113 (32,7 %)		

im = innerhalb des therapeutischen Bereichs
oh = oberhalb des therapeutischen Bereichs
uh = unterhalb des therapeutischen Bereichs

TABELLE 7.0 MITTLERE SERUMSPIEGEL UND MITTLERE DOSIERUNG DER AE BEI 3er-KOMBINATIONSTHERAPIE

DREIER-KOMBINATION	Anzahl der Serumspiegel	Tagesdosis mg		Serumspiegel mcg/ml		Therapeutischer Bereich mcg/ml
		von - bis	$\bar{x}$	von - bis	$\bar{x}$	
Antiepileptika	n					-
Phenytoin (DPH)	29	100 - 400	274	1,1 - 31,0	8,4 $\pm$ 7,2	5 - 20
Phenobarbital (Pb) Pb aus Primidon	30	50 - 400 500 - 1250	187 — 797	8,2 - 48,6	24,7 $\pm$ 9,8	10 - 40
Carbamazepin (CBZ)	17	400 - 1200	677	1,0 - 7,2	3,9 $\pm$ 1,8	4 - 12
Primidon (PRM)	16	500 - 1250	797	< 1 - 15,6	8,8 $\pm$ 4,5	8 - 12
Valproat (VAL)	4	900 - 1500	1125	20,3 - 58,8	37,5 $\pm$ 15,9	40 - 100
Ethosuximid (SUX)	8	250 - 750	594	21,0 - 32,9	29,0 $\pm$ 12,5	40 - 100

$\bar{x}$ = Mittelwert

TABELLE 5.2

DARSTELLUNG DER SERUMSPIEGELHÖHE DER IN 3er-KOMBINATION VERABREICHTEN AE IM VERGLEICH ZUM THERAPEUTISCHEN BEREICH

ANTIPILEPTIKA	Anzahl der Serumspiegel	Anzahl der Ssp. < 1 tox. Ssp.		im	oh	uh	Therapeutischer Bereich mcg/ml	Toxischer Bereich mcg/ml
Phenytoin (DPH)	29	0	1	13 (44,8 %)	1 (3,4 %)	15 (51,8 %)	5 - 20	> 25
Phenobarbital (Pb)	30	0	0	26 (86,6 %)	2 (6,7 %)	2 (6,7 %)	10 - 40	> 50
Carbamazepin (CBZ)	17	0	0	7 (41,2 %)	0	10 (58,8 %)	4 - 12	> 15
Primidon (PRM)	16	1	1	5 (31,3 %)	3 (18,7 %)	8 (50,0 %)	8 - 12	> 15
Valproat (VAL)	4	0	0	1 (25,0 %)	0	3 (75,0 %)	40 - 100	> 120
Ethosuximid (SUX)	8	0	0	1 (12,5 %)	0	7 (87,5 %)	40 - 100	> 100
	104 (100 %)	1	2	53 (51,0 %)	6 (5,7 %)	45 (43,3 %)		

im = innerhalb des therapeutischen Bereichs

oh = oberhalb des therapeutischen Bereichs

Bereich aufgeführt. Tabelle 5.1 betrifft die 2er-Kombinationen, Tabelle 5.2 die 3er-Kombinationen. Außerdem wird die Anzahl der Serumspegel im toxischen Bereich und derer mit einem Wert kleiner 1 angegeben.

In den Tabellen 8 - 10 werden die einzelnen Kombinationspaare der 2er-Kombinationstherapie dargestellt, sowie die mittleren Serumspegel und die mittlere Dosierung der miteinander kombinierten Antiepileptika.

Die Tabellen 8 - 10 dienen der Erfassung möglicher Interaktionen.

4.5.2.1 Phenytoin-Kombinationstherapie

Phenytoin wurde in allen Fällen von 2er-Kombinationen mit 60 Verordnungen am häufigsten eingesetzt. Das gleiche gilt für die 3er-Kombinationen (siehe Tabelle 3).

Faßt man allerdings die Verordnungshäufigkeit von Phenobarbital und Primidon zusammen, so wurden diese Substanzen im Rahmen der Kombinationstherapien am häufigsten eingesetzt (Tabelle 3).

Es liegen 96 Serumspegelbestimmungen für DPH bei 2er-Kombinationstherapie und 29 Serumspegel für DPH bei 3er-Kombinationstherapie vor (Tabellen 6, 7).

Der mittlere DPH-Serumspegel aus den 2er-Kombinationen von 10,3 mcg/ml liegt im therapeutischen Bereich, bei einer durchschnittlichen Dosierung von 243 mg DPH (Tabelle 6). Wie aus Tabelle 5.1 ersichtlich, liegen von den 96 DPH-Ssp. 45 Ssp. (46,9 %) im therapeutischen Bereich, 15 Ssp. (15,6 %) oberhalb und 36 Ssp. (37,5 %) unterhalb des therapeutischen Bereichs. 10 DPH-Ssp. (10,4 %) liegen im toxischen Bereich und 9 DPH-Ssp. (8,3 %) sind kleiner 1.

Vergleicht man das Ergebnis mit dem der Phenytoin-Monotherapie so fällt auf, daß bei den 2er-Kombinationen im Durchschnitt niedriger dosiert wurde und doch ein höherer mittlerer DPH-Ssp. erzielt wurde, was auf das vermehrte Auftreten von toxischen DPH-Ssp. zurückgeführt werden kann (Tabellen 4, 6, 5, 5.1). Nur 46,9 % aller DPH-Ssp. liegen im therapeutischen Bereich, 10,4 % liegen im toxischen Bereich. Mit DPH-Monotherapie konnte ein deutlich besseres Ergebnis erzielt werden (Tabelle 5). 61,0 % der DPH-Ssp. liegen im therapeutischen Bereich.

Aus den 3er-Kombinationen liegen 29 DPH-Serumspiegel vor. Der mittlere DPH-Ssp. von 8,4 mcg/ml liegt im therapeutischen Bereich, wobei Phenytoin durchschnittlich mit 274 mg verabreicht wurde (Tabelle 7).

Wie aus Tabelle 5.2 ersichtlich, liegen 44,8 % der DPH-Ssp. im therapeutischen Bereich, 3,4 % oberhalb und 51,8 % unterhalb des therapeutischen Bereichs.

1 DPH-Ssp. liegt im toxischen Bereich. Auch hier liegt ein deutlich schlechteres Ergebnis als bei der Phenytoin-Monotherapie vor, trotz gleicher mittlerer Dosierung.

4.5.2.2 Phenobarbital- und Primidon-Kombinationstherapie

Phenobarbital und Primidon zusammengekommen wurden im Rahmen der Kombinationstherapie am häufigsten eingesetzt (siehe Tabelle 3).

Insgesamt liegen 101 Pb-Serumspiegel aus 2er-Kombinationstherapie vor. 54 Pb-Ssp. entstammen dem Phenobarbital selbst und 47 Pb-Ssp. entstammen dem Primidon (Tabelle 6).

Der mittlere Pb-Serumspiegel aus den 2er-Kombinationen von 18,5 mcg/ml liegt im therapeutischen Bereich. Dabei wurde im Durch-

schnitt Phenobarbital mit 160 mg und Primidon mit 815 mg verabreicht.

Der mittlere Serumspiegel für Primidon selbst von 8,4 mcg/ml liegt ebenfalls im therapeutischen Bereich (Tabelle 6).

Wie aus Tabelle 5.1 hervorgeht, liegen 76 aller Pb-Ssp. (75,2 %) im therapeutischen Bereich, 4 Pb-Ssp. (4 %) oberhalb und 21 Pb-Ssp. (20,8 %) unterhalb des therapeutischen Bereichs.

1 Pb-Ssp. (1 %) liegt im toxischen Bereich und 3 Pb-Ssp. (3 %) bei einem Wert kleiner 1.

Aus den 3er-Kombinationen liegen insgesamt 30 Pb-Ssp. vor. Davon entstammen 14 dem Phenobarbital selbst, 16 dem Primidon. Der mittlere Serumspiegel, wie Tabelle 7 zu entnehmen, von 24,7 mcg/ml liegt im therapeutischen Bereich.

Die dabei durchschnittlich verabreichte Dosis von 187 mg Pb liegt über der bei Monotherapie. Primidon wurde mit 787 mg annähernd gleich dosiert (Tabellen 4 und 7).

Der mittlere Serumspiegel von Primidon liegt mit 8,8 mcg/ml ebenfalls im therapeutischen Bereich.

Wie aus Tabelle 5.2 ersichtlich, liegen sogar 86,6 % (n = 26) der Pb-Ssp. aus 3er-Kombination im therapeutischen Bereich, 6,7 % (n = 2) der Pb. Ssp. unterhalb des therapeutischen Bereichs.

Toxische Serumspiegelwerte und Werte kleiner 1 sind nicht vorgekommen.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit dem der Phenobarbital/Primidon-Monotherapie (siehe dazu auch Tabellen 4 und 5), so wurde mit Phenobarbital und Primidon in Kombination mit zwei oder drei Antiepileptika ein besseres Ergebnis erzielt, als in Monotherapie.

Mit Phenobarbital und Primidon zusammengekommen wurde im Rahmen der Kombinationstherapie (2er- und 3er-Kombination) sogar das beste Ergebnis erzielt, sieht man von Valproat der geringen Fallzahl wegen ab (Tabellen 5.1 und 5.2).

4.5.2.3 Carbamazepin-Kombinationstherapie

Faßt man Phenobarbital und Primidon zusammen, wo wurde Carbamazepin bei den 2er- und 3er-Kombinationen am dritthäufigsten angewendet (Tabelle 3).

Aus den 2er-Kombinationen liegen 83 CBZ-Ssp. vor, aus der 3er-Kombination 17 CBZ-Ssp. (Tabellen 6 und 7).

Carbamazepin wurde im Durchschnitt mit 645 mg bei den 2er-Kombinationen und mit 677 mg innerhalb der 3er-Kombinationen verabreicht. Der mittlere CBZ-Serumspiegel von 5,0 mcg/ml bei 2er-Kombination liegt im therapeutischen Bereich (Tabelle 6).

Der mittlere CBZ-Serumspiegel bei 3er-Kombination liegt mit einem Wert von 3,9 mcg/ml unterhalb des angestrebten therapeutischen Bereichs.

Im Vergleich zur Monotherapie liegen die mittleren CBZ-Serumspiegel niedriger, trotz vergleichbarer Dosierung (siehe dazu Tabelle 4).

Die Erniedrigung der CBZ-Serumspiegel stimmt mit der aus der Literatur bekannten Tatsache überein, daß Carbamazepin neben Pheneturid durch Zugabe weiterer Antiepileptika im Abbau am stärksten induziert wird (7).

Auch in der Studie von Guelen et al. (59) lag der mittlere CBZ-Ssp. (n = 1361) auffallend niedrig (4,0 mcg/ml) bei einer durchschnittlich verabreichten Dosis von 778,8 mg CBZ. Die meisten

der in der Studie erfaßten Patienten erhielten eine Kombinations-
therapie, nur 4,1 % der Patienten wurde in Form einer Monothera-
pie behandelt.

Wie Tabelle 5.1 zu entnehmen, liegen 65 % (n = 54) der CBZ-Ssp.
bei 2er-Kombination im therapeutischen Bereich und 35 % (n = 29)
der CBZ-Ssp. unterhalb.

Bei den 3er-Kombinationen liegen nur 41,7 % (n = 7) der CBZ-
Ssp. im therapeutischen Bereich und 58,8 % (n = 10) unterhalb
(Tabelle 5.2).

Toxische CBZ-Ssp. sind sowohl bei 2er- als auch bei 3er-Kombi-
nation nicht aufgetreten (Tabellen 5.1, 5.2).

Im Vergleich zur Carbamazepin-Monotherapie wurde mit CBZ in
Kombinationstherapie ein deutlich schlechteres Ergebnis erzielt.

4.5.2.4 Valproat-Kombinationstherapie

Der Valproat-Serumspiegel wurde im Rahmen der Kombinations-
therapie nicht immer mitbestimmt. Es liegen daher weniger Serum-
spiegelbestimmungen vor als der Verordnungshäufigkeit innerhalb
der Kombinationstherapie entspricht. Valproat wurde 23mal in 2er-
Kombination verordnet, es liegen aber nur 13 Serumspiegel vor
(Tabelle 3, 6). Bei den 3er-Kombinationen wurde Valproat 6mal
verordnet und es liegen nur 4 Serumspiegelbestimmungen vor
(Tabellen 3, 7).

Bei den 2er-Kombinationen liegt der Mittelwert der VAL-Ssp. (n =
13) mit 67,2 mcg/ml im therapeutischen Bereich. Dabei wurde
durchschnittlich mit 1390 mg Valproat dosiert (Tabelle 6). Wie aus
Tabelle 5.1 abzulesen, liegen 77 % (n = 10) der VAL-Ssp. im the-
rapeutischen Bereich und 23 % (n = 3) der Ssp. unterhalb. Toxi-
sche Werte liegen nicht vor.

Im Vergleich zur Valproat-Monotherapie liegt ein bedeutend höherer Anteil der Ssp. im therapeutischen Bereich, bei annähernd gleicher mittlerer Dosierung (Tabellen 4, 5).

Betrachtet man den prozentualen Anteil der Serumspiegel im therapeutischen Bereich, so hätte man mit Valproat innerhalb der 2er-Kombinationen das beste Ergebnis erzielt, siehe Tabelle 5.1. Wegen der geringen absoluten Fallzahl ist dieses Ergebnis jedoch nicht relevant.

Die Daten für Valproat bei 3er-Kombination werden in Tabelle 7 und 5.2 der Vollständigkeit halber aufgeführt.

4.5.2.5 Ethosuximid-Kombinationstherapie

Ethosuximid wurde mit Ausnahme von Sultiam am seltensten eingesetzt. In Monotherapie kam es überhaupt nicht zur Anwendung (siehe Tabelle 3).

Es liegen insgesamt nur 14 Serumspiegelbestimmungen vor.

Der mittlere Serumspiegel für SUX liegt bei 2er- und 3er-Kombination unterhalb des angestrebten therapeutischen Bereichs (Tabellen 6, 7). Ethosuximid wurde mit einer mittleren Dosierung von 653 mg unterhalb der Dosierungsrichtlinien für Erwachsene verabreicht.

7,1 % (n = 1) aller SUX-Ssp. liegen im therapeutischen Bereich und 92,9 % (n = 13) liegen unterhalb (Tabelle 11). Die Therapie mit Ethosuximid schneidet damit am schlechtesten ab.

4.5.2.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Eine Kombinationstherapie mit zwei Antiepileptika wurde in 104 Fällen, eine Kombinationstherapie mit drei Antiepileptika in 20 Fällen während des Beobachtungszeitraums angewendet (siehe Tabelle 2).

Wie aus Tabelle 5.1 und 5.2 abzulesen, wurde mit Phenobarbital/Primidon im Rahmen der Kombinationstherapien, in bezug auf die Anzahl der Ssp. im therapeutischen Bereich, das beste Ergebnis erzielt, sieht man von Valproat der geringen Fallzahl wegen ab.

An zweiter Stelle steht Carbamazepin bei den 2er-Kombinationen und an dritter Stelle bei den 3er-Kombinationen.

Phenytoin steht an dritter Stelle bei den 2er-Kombinationen und an zweiter Stelle bei den 3er-Kombinationen.

Im Rahmen der 2er-Kombinationen wurden insgesamt 346 Serumspiegel der einzelnen Antiepileptika bestimmt (Tabelle 5.1).

Davon liegen 207 Ssp. (59,8 %) im therapeutischen Bereich, 26 Ssp. (7,5 %) oberhalb und 113 Ssp. (32,5 %) unterhalb des therapeutischen Bereichs.

12 Ssp. liegen im toxischen Bereich (3,4 %) und 15 Ssp. sind kleiner 1 (4,3 %). Der überwiegende Anteil der Ssp. im toxischen Bereich entfällt auf Phenytoin (n = 10). Die mittleren Serumspiegelwerte aller in 2er-Kombination verabreichten Antiepileptika liegen im therapeutischen Bereich, mit Ausnahme von Ethosuximid.

Bei den 3er-Kombinationen wurden insgesamt 104 Serumspiegel der Antiepileptika bestimmt (Tabelle 5.2). Davon liegen 53 Ssp. (51 %) im therapeutischen Bereich, 6 Ssp. (5,7 %) oberhalb und 45 Ssp. (43,3 %) unterhalb des therapeutischen Bereichs. 2 Ssp. lie-

gen dabei im toxischen Bereich (1,9 %) und 1 Ssp. (0,9 %) ist kleiner 1.

Die mittleren Serumspiegelwerte aller in 3er-Kombination verabreichten Antiepileptika liegen mit Ausnahme von Carbamazepin und Ethosuximid im therapeutischen Bereich.

Im Vergleich zur Monotherapie findet sich bei 2er- und 3er-Kombination prozentual ein geringerer Anteil der Serumspiegel der Antiepileptika im therapeutischen Bereich und ein größerer Anteil unterhalb des therapeutischen Bereichs (siehe dazu Tabelle 5). Das zeigt sich ganz besonders deutlich bei den 3er-Kombinationen. Der Anteil der toxischen Serumspiegel und der Serumspiegel kleiner 1 ist, stellt man Mono- und Kombinationstherapie gegenüber, ist annähernd gleich (siehe Tabelle 5 und 5.1).

Die meisten toxischen Ssp. traten beim Phenytoin auf, und zwar im Rahmen der 2er-Kombinationen.

4.5.3 Interaktionen der Antiepileptika anhand der durchgeführten 2er-Kombinationen

Im Rahmen der 2er-Kombinationen wurde am häufigsten Phenytoin mit Phenobarbital oder Primidon kombiniert (33mal), gefolgt von der Kombination Phenytoin und Carbamazepin (17mal) und der Kombination Phenobarbital oder Primidon mit Carbamazepin (17mal), (siehe Tabelle 3.1).

In den Tabellen 8 - 10 sind die einzelnen Kombinationspaare, die mittlere Dosierung und die mittleren Serumspiegel der jeweilig miteinander kombinierten Antiepileptika aufgeführt.

TABELLE 8.0

MITTLERE SERUMSPIEGEL UND MITTLERE DOSIERUNG VON DPH UND DEM JEWEILS KOMBINIERTEN AE

ZWEIER-KOMBINATION Miteinander kombinierte Antiepileptika	Anzahl der Ssp. n_a	Tagesdosis DPH mg		Serumspiegel DPH mcg/ml		Tagesdosis des kombinierten AE mg		Serumspiegel des kombinierten AE mcg/ml		Anzahl der Ssp. n_b
		von - bis	$\bar{x}$	von - bis	$\bar{x}$	von - bis	$\bar{x}$	von - bis	$\bar{x}$	
Phenytöin DPH (Mono)	108	100 - 400	284	< 1 - 43,6	9,0 $\pm$ 7,2	-	-	-	-	-
DPH + Pb	36	75 - 450	219	< 1 - 45,3	8,7 $\pm$ 4,9	50 - 300	156	4,4 - 29,0	16,0 $\pm$ 6,0	36
DPH + PRM	12	100 - 300	245	< 1 - 10,1	4,9 $\pm$ 3,0	250 - 750	604	9,6 - 51,4	20,0 $\pm$ 11,2	12
DPH + CBZ	33	100 - 400	245	1,8 - 61,5	14,3 $\pm$ 10,1	200 - 1200	622	2,3 - 7,0	4,3 $\pm$ 1,7	33
DPH + VAL	7	50 - 300	161	< 1 - 5,7	3,0 $\pm$ 2,4	1200 - 1800	1317	13,3 - 100,0	66,0 $\pm$ 38	4
DPH + SUX	5	200 - 400	280	1,2 - 8,4	4,0 $\pm$ 2,8	250 - 1200	790	5 - 20,9	10,5 $\pm$ 7,1	5
DPH + CLON	5	150 - 400	310	13,2 - 26,2	18,8 $\pm$ 9,3	1 - 3	2	-	-	-

 $\bar{x}$ = Mittelwert n_a = Anzahl der DPH-Serumspiegel n_b = Anzahl der Serumspiegel des kombinierten AE

TABELLE 9.0

MITTLERE SERUMSPIEGEL UND MITTLERE DOSIERUNG VON PHENOBARBITOL/PRIMIDON UND DEM JEWEILS KOMBINIERTEN AE

ZWEIER-KOMBINATION	Anzahl der Ssp.	Tagesdosis Pb/PRM mg		Serumspiegel Pb/PRM mcg/ml		Tagesdosis des kombinierten AE mg		Serumspiegel des kombinierten AE mcg/ml		Anzahl der Ssp.
		von - bis	$\bar{x}$	von - bis	$\bar{x}$	von - bis	$\bar{x}$	von - bis	$\bar{x}$	
Miteinander kombinierte Antiepileptika										
Phenobarbital (Pb)	37	50 - 200	144	< 1 - 53,4	17,4 $\pm$ 12,2	-	-	-	-	-
Pb aus Primidon (Mono)		375 - 1500	812							
Pb + DPH	34	50 - 300	156	4,4 - 29	16,0 $\pm$ 6,0	75 - 450	219	< 1 - 45,3	8,7 $\pm$ 7,9	34
PRM + DPH	11	250 - 750	604	9,6 - 51,4	20,0 $\pm$ 11,2	100 - 300	245	< 1 - 10,1	4,9 $\pm$ 3	11
Pb + CBZ	10	75 - 300	196	< 1 - 39,3	16,2 $\pm$ 12,7	400 - 1000	608	< 1 - 9,7	4,1 $\pm$ 2,8	10
PRM + CBZ	17	250 - 1125	664	< 1 - 49,3	16,4 $\pm$ 12,9	200 - 1000	650	< 1 - 7,5	2,9 $\pm$ 2,4	19
Pb + VAL	15	75 - 1000	184	8,3 - 47,6	21,3 $\pm$ 14	600 - 1800	1425	3,8 - 115	71,1 $\pm$ 46,5	4
PRM + VAL			781							
PRM + SUX	2	750 - 1000	875	12,1 - 15,0	13,5 $\pm$ 2	750	-	23,6	-	1
Pb + CLON	5	300 - 1000	300	25,2 - 32,5	26,2 $\pm$ 3,6	2 - 6	4,5	-	-	-
PRM + CLON			850							
PRM + SULTIAM	7	500 - 1375	1178	8,5 - 31,3	25,5 $\pm$ 11	100 - 400	357	-	-	-

 $\bar{x}$ = Mittelwert, n^a = Pb-Serumspiegel, n^b = Anzahl der Serumspiegel der jeweils kombinierten AE

TABELLE 10.0

MITTLERE SERUMSPIEGEL UND MITTLERE DOSIERUNG VON CARBAMAZEPIN UND DEM JEWEILS KOMBINIERTEN AE

ZWEIER-KOMBINATION Miteinander kombinierte Antiepileptika	Anzahl der Ssp. n^a	Tagesdosis CBZ mg		Serumspiegel CBZ mcg/ml		Tagesdosis des kombinierten AE mg		Serumspiegel des kombinierten AE mcg/ml		Anzahl der Ssp. n^b
		von - bis	$\bar{x}$	von - bis	$\bar{x}$	von - bis	$\bar{x}$	von - bis	$\bar{x}$	
Carbamazepin CBZ (Mono)	44	300 - 1400	674	< 1 - 25,5	$6,9 \pm 4,1$	-	-	-	-	-
CBZ + DPH	33	200 - 1200	622	2,3 - 7,0	$4,3 \pm 1,7$	100 - 400	245	1,8 - 61,2	$14,4 \pm 13,5$	33
CBZ + PRM	19	200 - 1000	650	< 1 - 7,5	$2,9 \pm 2,4$	250 - 1125	684	< 1 - 49,2	$16,4 \pm 12,9$	17
CBZ + Pb	10	400 - 1000	608	< 1 - 9,7	$4,1 \pm 2,8$	75 - 300	196	< 1 - 39,3	$16,2 \pm 12,7$	10
CBZ + VAL	12	200 - 100	582	4,3 - 8,9	$6,5 \pm 1,4$	900 - 1800	1550	23 - 102	$62,2 \pm 29$	5
CBZ + SUX	2	600 - 800	700	6,4 - 7,7	$7,0 \pm 0,9$	900	-	16,8	-	1
CBZ + CLON	7	600 - 1200	886	5,7 - 9,3	$7,4 \pm 1,4$	1,5 - 3	2,5	-	-	-

 $\bar{x}_a$ = Mittelwert n_a = Anzahl der CBZ-Serumspiegel n_b = Anzahl der Serumspiegel des kombinierten AE

In Tabelle 8 sind alle 2er-Kombinationen mit Phenytoin, in Tabelle 9 alle 2er-Kombinationen mit Phenobarbital oder Primidon und in Tabelle 10 alle 2er-Kombinationen mit Carbamazepin zusammengefaßt. Der mittlere Phenytoin-, Phenobarbital- und Carbamazepin-Serum-Spiegel aus der Monotherapie ist zum Vergleich jeweils angegeben.

Innerhalb der 2er-Kombinationen mit Phenytoin (Tabelle 8) fällt auf, daß mit Ausnahme der Kombination Phenytoin + Carbamazepin die mittleren DPH-Ssp. niedriger liegen als bei Monotherapie. Bei der Kombination Phenytoin + Carbamazepin liegt der mittlere DPH-Ssp. deutlich höher als bei Monotherapie bei vergleichbarer mittlerer Dosierung.

Am auffälligsten ist die Phenytoin-Serumspiegelniedrigung bei der Kombination Phenytoin + Primidon. Die DPH-Ssp.-Erniedrigung durch Phenobarbital ist dagegen gering. Dies steht im Einklang mit Angaben aus der Literatur (21, 34, 37). Zur Interaktion von Phenytoin und Phenobarbital liegen in der Literatur unterschiedliche Angaben vor. Durch Zugabe von Pb zu Phenytoin ist nach Kutt (21) sowohl eine Induktion als auch eine Inhibition des Phenytoin-Metabolismus möglich. In einer eigenen Untersuchung fanden Richens und Houghten (34) eine leichte Enzymhemmung durch Pb, jedoch eine leichte Enzyminduktion mit Erniedrigung der DPH-Ssp. durch Primidon.

Nicht im Einklang mit der Literatur steht die Erhöhung des mittleren DPH-Ssp. durch Carbamazepin (34, 61). Hansen et. al. (61) fand eine Erniedrigung der DPH-Ssp. um 25 % durch Zugabe von Carbamazepin zu Phenytoin, bei den von ihm untersuchten Patienten. Richens (34) kam zum gleichen Ergebnis. Er fand eine Senkung der DPH-Serumspiegel durch Carbamazepin um 20 %.

Innerhalb der 2er-Kombinationen mit Phenobarbital oder Primidon (Tabelle 9) fällt eine leichte Erhöhung der mittleren Pb-Ssp. gegenüber Monotherapie bei den Kombinationen Pb + Valproat, Pb + Sultiam und Pb + Clonazepam auf. Das stünde zwar im Einklang mit einer Untersuchung von Richens (34) und Meinardi et al.

(34), doch ist die Fallzahl im Rahmen dieser Untersuchung zu gering, als daß daraus etwas abgeleitet werden könnte.

Bei der Kombination von Phenobarbital/Primidon + Phenytoin, Carbamazepin oder Ethosuximid, findet sich keine wesentliche Änderung der mittleren Pb-Spiegel gegenüber Monotherapie.

Nach Egli (10) wird Phenobarbital als stärkster Enzyminduktor von anderen Antiepileptika nur geringfügig induziert und damit bleibt der Pb-Ssp. bei Zugabe weiterer Antiepileptika relativ stabil. Eine Ausnahme besteht nach der Zugabe von Valproat, hier kann es über eine Hemmung des Pb-Metabolismus zu einer Erhöhung der Pb-Ssp. kommen, wobei, wie Meinardi und Bongers (35) nachgewiesen haben, Intoxikationen möglich sind.

Innerhalb der 2er-Kombinationen mit Carbamazepin (Tabelle 10.0) fällt eine deutliche Senkung der CBZ-Ssp. bei Kombination mit Phenytoin, Phenobarbital und Primidon auf. Bei der Kombination Carbamazepin und Primidon ist dieser Effekt am stärksten.

Dies stimmt mit Angaben aus der Literatur überein (10, 38, 39). Nach Egli (10) wird Carbamazepin bei Zugabe anderer Antiepileptika am stärksten induziert. Der CBZ-Ssp. kann bis um 50 % absinken, so daß die klinische Wirksamkeit je nach Ausgangswert erheblich nachlassen kann.

Schneider et al. (38) untersuchte an 184 Patienten unter Carbamazepin-Langzeittherapie das Verhalten der CBZ-Ssp. bei Zugabe von Phenytoin, Phenobarbital, Primidon und Phenobarbital + Primidon.

Dabei fand sich eine signifikante Erniedrigung der CBZ-Ssp. durch Zugabe jedes dieser Antiepileptika. Am stärksten war die Wirkung durch Zugabe von Primidon. Zum gleichen Ergebnis kamen Johannessen und Strandjord (39), die die Interaktion von Carbamazepin und Phenytoin oder Phenobarbital an 142 Patienten untersuchten.

4.5.4 Zusammenfassung von Mono- und Kombinationstherapie

Der Untersuchung liegen insgesamt 684 Serumspiegelbestimmungen von 197 Patienten aus den Jahren 1978 - 1981 zugrunde.

In Tabelle 11 sind die einzelnen Antiepileptika nach der Anzahl ihrer Serumspiegelbestimmungen aufgeführt, unabhängig von der Therapie in der sie verwendet wurden. Die Tabelle gibt des weiteren Aufschluß über das Verhältnis der Höhe der Serumspiegel zum therapeutischen Bereich, über die Anzahl der Serumspiegel im toxischen Bereich und die Anzahl der Ssp. mit einem Wert kleiner 1, für jede einzelne Substanz.

Phenytoin wurde am häufigsten verordnet, es liegen auch die meisten Ssp.-Bestimmungen vor.

Bei der Anwendung von Phenytoin traten die meisten toxischen Serumspiegelwerte auf, was man mit der besonderen Pharmakokinetik des Phenytoins in Verbindung bringen kann. Im Rahmen höherer aber noch therapeutischer Dosierung findet bei Phenytoin als einzigem Antiepileptikum ein Umschlag von einer Kinetik 1. Ordnung in eine Sättigungskinetik statt, mit erhöhter Intoxikationsgefahr. Eine geringe Dosiserhöhung kann den Phenytoin-Ssp. dann schon in den toxischen Bereich ansteigen lassen (10, 18).

Obwohl Phenytoin am häufigsten verordnet wurde, steht es, was die Anzahl der Serumspiegel im therapeutischen Bereich betrifft, nur an dritter Stelle. Nur 53,2 % aller DPH-Ssp. liegen im therapeutischen Bereich, 36,5 % unterhalb.

Das könnte darauf zurückzuführen sein, daß mit Phenytoin wegen seiner geringeren therapeutischen Breite vorsichtiger dosiert wurde als bei den übrigen Antiepileptika.

Mit Phenobarbital und Primidon zusammengekommen konnte das beste Ergebnis erzielt werden. 75 % aller Pb-Ssp. aus Phenobar-

TABELLE 11.0

DARSTELLUNG DER SERUMSPIEGELHÖHE ALLER EINZELNEN AE IM VERGLEICH ZUM THERAPEUTISCHEN BEREICH, UNABHÄNGIG VON DER THERAPIE, IN DER SIE ANGEWENDET WURDEN

ANTIPILEPTIKA	Anzahl der Serumspiegel	Anzahl der Ssp. < 1 tox. Ssp.		im	oh	uh	Therapeutischer Bereich mcg/ml	Toxischer Bereich mcg/ml
Phenytoin (DPH)	233	10	14	124 (53,2 %)	24 (10,3 %)	85 (36,5 %)	5 - 20	> 25
Phenobarbital (Pb)	168	6	2	126 (75,0 %)	8 (4,8 %)	34 (20,2 %)	10 - 40	> 50
Carbamazepin (CBZ)	144	4	1	101 (70,1 %)	2 (1,4 %)	41 (28,5 %)	4 - 12	> 15
Primidon (PRM)	92	1	6	46 (50,0 %)	14 (15,2 %)	32 (34,8 %)	8 - 12	> 15
Valproat (VAL)	33	2	4	18 (54,5 %)	4 (12,1 %)	11 (33,4 %)	40 - 100	> 120
Ethosuximid (SUX)	14	0	0	1 (7,1 %)	0	13 (92,9 %)	40 - 100	> 100
	684 (100 %)	23 (3,3 %)	27 (3,9 %)	411 (60,1 %)	56 (8,2 %)	217 (31,7 %)		

im = innerhalb des therapeutischen Bereichs
oh = oberhalb des therapeutischen Bereichs
uh = unterhalb des therapeutischen Bereichs

bital selbst und aus Primidon liegen im therapeutischen Bereich. Auch mit Carbamazepin konnte ein gutes Ergebnis erzielt werden. 70,1 % aller CBZ-Ssp. liegen im therapeutischen Bereich.

Mit der Anwendung von Ethosuximid wurde das schlechteste Ergebnis erzielt. Nur 7,1 % der Ethosuximid-Ssp. liegen im therapeutischen Bereich, 92,9 % der untersuchten Ssp. liegen unterhalb. Ethosuximid wurde allerdings selten angewandt, dabei nur in Kombination mit anderen Antiepileptika.

Betrachtet man die Höhe der Serumspiegel von Primidon selbst, so fällt auf, daß sie nur mit 50,0 % im therapeutischen Bereich für Primidon liegen und mit dem prozentual größten Anteil oberhalb des therapeutischen Bereichs liegen. Das könnte daran liegen, daß der therapeutische Bereich für Primidon mit 8 - 12 (25) eng gefaßt wurde.

Da aber die Primidon-Therapie in unserem Patientenkollektiv über den Primidon-Metaboliten Phenobarbital, also unter Pb-Ssp.-Kontrolle geführt wurde, sagt dieses Ergebnis über den Therapieerfolg weniger aus.

Insgesamt betrachtet liegen 60,1 % aller der Untersuchung zugrunde liegenden Ssp. ($n = 684$) im therapeutischen Bereich, 31,7 % unterhalb und 8,2 % oberhalb. Der Anteil an Serumspiegeln im toxischen Bereich von 3,9 % und derer mit Werten kleiner 1 von 3,3 % ist klein.

Die mittleren Serumspiegelwerte liegen bei den in Monotherapie verabreichten Antiepileptika im therapeutischen Bereich. Bei den in 2er-Kombination verabreichten Antiepileptika liegen die mittleren Serumspiegelwerte mit Ausnahme von Ethosuximid im therapeutischen Bereich. Bei den in 3er-Kombination verabreichten Antiepileptika liegen die mittleren Serumspiegelwerte mit Ausnahme von Carbamazepin und Ethosuximid im therapeutischen Bereich.

In der Epilepsie-Ambulanz der Psychiatrischen Klinik der Universität München wurden im Zeitraum von 1978 - 1981 annähernd gleichviele Monotherapien wie Kombinationstherapien vorgenommen.

Die Therapie wurde unter Serumspiegel-Kontrolle der verordneten Antiepileptika geführt.

Durchschnittlich wurden pro Patient 1,58 antiepileptisch wirksame Pharmaka eingesetzt.

Das am häufigsten verabreichte Antiepileptikum war Phenytoin. Phenytoin wurde in Mono- und Kombinationstherapie am häufigsten eingesetzt. Faßt man allerdings Phenobarbital und Primidon zusammen, so wurden diese Substanzen bei Kombinationstherapie etwas häufiger eingesetzt (Tabelle 3).

Die häufigste Zweier-Kombination war Phenytoin + Phenobarbital/Primidon (Tabelle 3.1).

Die häufigsten Dreierkombinationen waren Phenytoin + Carbamazepin + Phenobarbital und Phenytoin + Primidon + Clonazepam (Tabelle 3.2).

Auch im angelsächsischen Raum wird Phenytoin bevorzugt eingesetzt (21).

Nach der großen Sammelstatistik von Guelen et al. (59), in der an 11720 an Epilepsie erkrankten Patienten die medikamentöse Therapie untersucht wurde, dominierte Phenobarbital, gefolgt von Phenytoin und Carbamazepin.

Im Vergleich zur Literatur ist die Monotherapiehäufigkeit in unserem Kollektiv verhältnismäßig groß (49,3 %). Nach Guelen (59) erhielten nur 4,1 % der Patienten eine Monotherapie und 30 %

eine 2er-Kombination, der Rest wurde mit drei und mehr Antiepileptika gleichzeitig behandelt. Durchschnittlich wurden pro Patient 3,2 Medikamente gleichzeitig verordnet, davon waren 84,3 % Antiepileptika.

Nach Schneider (62) kommt eine Monotherapie nur bei 7 % der Patienten in Bethel vor. Allerdings handelt es sich dabei um hospitalisierte und institutionalisierte Patienten und nicht um ambulante Patienten.

Mehr noch als Art und Zahl der verordneten Antiepileptika und Therapieformen interessierte uns die Höhe der Serumspiegel der Antiepileptika zum therapeutischen Bereich. Da in unserem Patientengut ein annähernd gleichgroßer Anteil an durchgeführten Monotherapien den Kombinationstherapien gegenübergestellt werden kann, konnten wir die Ergebnisse von Monotherapie und Kombinationstherapie vergleichen.

Mit Monotherapie wurde im Rahmen unserer Untersuchung ein besseres Ergebnis erzielt, als mit 2er- und 3er-Kombinationstherapien. Bei der Monotherapie liegen prozentual mehr Serumspiegel der einzelnen Antiepileptika im therapeutischen Bereich und prozentual ein geringerer Anteil unterhalb des therapeutischen Bereichs.

Das schlechtere Abschneiden der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie geht hauptsächlich auf den Einsatz der beiden Antiepileptika Phenytoin und Carbamazepin zurück, deren Serumspiegel bei Monotherapie mit einem wesentlich höheren prozentualen Anteil im therapeutischen Bereich liegen. Beteiligt ist auch Ethosuximid, welches, allerdings nur in Kombinationstherapie eingesetzt, mit einem verschwindend geringen prozentualen Anteil im therapeutischen Bereich liegt (7,1 % der Ethosuximid-Serumspiegel liegen im therapeutischen Bereich).

Eine Ausnahme bildet die Anwendung von Phenobarbital/Primidon, die bei der Monotherapie ein gutes und bei der Kombinationstherapie das beste Ergebnis von allen eingesetzten Substanzen erbrachte. Insgesamt betrachtet wurde mit Phenobarbital/Primidon das beste Ergebnis erzielt (Tabelle 11). Über 75 % der Pb-Ssp. liegen im therapeutischen Bereich.

Dieses Resultat dürfte unter anderem darauf zurückzuführen sein, daß Phenobarbital in Kombination mit anderen Antiepileptika keinen wesentlichen Serumspiegelschwankungen durch Interaktion unterliegt (10). Mit Ausnahme der Interaktion Phenobarbital und Valproat (36, 35). Diese Kombination wurde jedoch selten angewendet (Tabelle 3.1).

Dagegen werden die steady-state Serumspiegel von Phenytoin und vor allem Carbamazepin durch Interaktion mit anderen Antiepileptika meist induziert, so daß die Serumspiegel bei gleichbleibender Dosis absinken und auf einen niedrigeren steady-state Serumspiegel einpendeln (10, 21). Bei Phenytoin können aber auch vor allem aufgrund seiner Sättigungskinetik im Rahmen von Medikamenteninteraktionen Intoxikationen auftreten. Die größte Gefahr besteht dafür bei der Kombination von Phenytoin mit Sultiam, weshalb diese Therapie nicht mehr eingesetzt wurde (2).

Aber auch in Kombination mit anderen Antiepileptika kann es durch Interaktion zu Phenytoinintoxikationen kommen (21, 10). Dies zeigt sich auch an unserem Material. Bei Phenytoin in Zer-Kombinationstherapie nahmen die Anzahl der toxischen DPH-Ssp. deutlich gegenüber Monotherapie zu. Der Hauptanteil aller im Rahmen der Kombinationstherapie aufgetretenen toxischen Serumspiegel entstammt dem Phenytoin (Tabelle 5.1). Bei Monotherapie waren die Serumspiegel im toxischen Bereich auf die einzelnen Antiepileptika mehr oder weniger häufig verteilt (Tabelle 5).

Interaktionen

Im Rahmen unserer Untersuchung ist hauptsächlich die Interaktion Carbamazepin und Phenobarbital oder Primidon deutlich hervorgetreten (Tabelle 10). Im Einklang mit Angaben aus der Literatur (38, 39) fand sich eine auffällige Senkung der mittleren CBZ-Ssp. gegenüber Monotherapie bei Zugabe einer dieser Substanzen, vor allem aber bei Zugabe von Primidon. Schneider (38) und Johannesen (39) fanden, daß Phenobarbital und vor allem Primidon die CBZ-Ssp. senkte.

Auch bei Zugabe von Primidon zu Phenytoin fand sich eine deutliche Senkung des mittleren DPH-Serumspiegels, was mit einer Untersuchung von Richens (34) im Einklang steht (siehe Tabelle 8).

Im Gegensatz zur Literatur fand sich in unserer Untersuchung eine Erhöhung der Phenytoin-Spiegel bei Zugabe von Carbamazepin zu Phenytoin. Hansen (61) und Richens (34) berichten über eine Senkung der Phenytoin-Spiegel durch Carbamazepin.

Faßt man Mono- und Kombinationstherapie zusammen, und betrachtet das Verhältnis der Serumspiegel der verabreichten Substanzen zum therapeutischen Bereich, so wurde mit Phenobarbital/Primidon das beste Ergebnis erzielt, gefolgt von Carbamazepin. Phenytoin steht an dritter Stelle (Tabelle 11).

Obwohl Phenytoin am häufigsten eingesetzt wurde, konnte die Phenytointherapie nicht voll ausgeschöpft werden. Auch Fröscher (29) erreichte mit Carbamazepin und Barbituraten ein deutlich besseres Ergebnis als mit Phenytoin. Das könnte man damit in Zusammenhang bringen, daß mit Phenytoin wegen seiner komplexen Kinetik vorsichtiger dosiert wurde, da es sich um ambulant betreute Patienten handelte.

Intoxikationen

Nur 3,9 % ($n = 27$) aller der Untersuchung zugrundeliegenden Serumspiegel ($n = 684$) entfallen auf toxische Serumspiegel, die in unterschiedlicher Häufigkeit den einzelnen Antiepileptika zuzuordnen sind, wie Tabelle 11 zeigt. Der toxische Bereich einer Substanz sagt aus, daß oberhalb eines toxischen Schwellenwerts mit dem gehäufteten Auftreten von Intoxikationen zu rechnen ist (24). Der prozentual geringe Anteil an toxischen Serumspiegeln in unserem Kollektiv besagt, daß versucht wurde Intoxikationen zu vermeiden, und andererseits, daß aufgrund der Möglichkeit, die Serumspiegel von Antiepileptika zu bestimmen, frühzeitig beginnende Intoxikationen erkannt und durch Dosisreduktion weitgehend vermieden werden konnten.

Anhand der geringen Anzahl von toxischen Serumspiegeln in unserem Kollektiv läßt sich der Wert der Serumspiegel-Bestimmung bestätigen.

Große Bedeutung kommt nämlich der Serumspiegel-Bestimmung bei der Abklärung von Intoxikationen zu. Beim Auftreten von Intoxikationssymptomen unter Kombinationstherapie ist es häufig kaum möglich, aus dem klinischen Bild oder dem EEG-Befund auf die verantwortliche Substanz zu schließen (20).

Compliance

Nach Angaben in der Literatur nehmen 30 - 40 % der ambulanten Patienten ihre Medikamente unzureichend ein (23, 57). Nach Ritter (43) ist nur jeder 5. Patient mit Epilepsie bereit, seine Medikamente regelmäßig einzunehmen. Windorfer et al. (44) schätzten den Anteil ihrer Patienten mit unregelmäßiger Einnahme der Antiepileptika auf 25 - 40 %.

In unserer Untersuchung sprechen 3,4 % ($n = 23$) aller Serumspiegel ($n = 684$) mit einem Wert kleiner 1 mcg/ml für schlechte Compliance, d.h. für unzureichende Einnahme. Das ist ein recht kleiner prozentualer Anteil. Bei der Seltenheit eines Serumspiegels kleiner 1 mcg/ml in unserem Kollektiv muß allerdings berücksichtigt werden, daß nicht alle Serumspiegel über 1 mcg/ml einer regelmäßigen und vollständigen Einnahme zugeordnet werden können.

Nach Schmidt (20) können ungewöhnlich niedrige Serumspiegel bei einer den Dosierungsrichtlinien entsprechenden Dosierung sowohl auf einer unregelmäßigen Einnahme als auch auf Besonderheiten des Arzneimittelstoffwechsels beruhen, so daß man im Rahmen unserer Untersuchung nur nicht meßbare Serumspiegel einer schlechten Compliance zuordnen konnte.

Der hohe Anteil an durchgeführten Monotherapien in unserem Kollektiv ist erfreulich, da eine Vielzahl der Autoren der Monotherapie den Vorzug geben (18, 22, 23, 24, 29, 46, 57, 58). Man sieht daraus das Bemühen um eine Vereinfachung der Therapie. Nach Möglichkeit wurde eine Monotherapie gewählt, die unter Kontrolle der Serumspiegel der Antiepileptika geführt wurde.

Eine Monotherapie ist nach Fröscher (29) für Patient und Therapeut übersichtlicher, sowohl hinsichtlich des anfallshemmenden Effekts, als auch der Nebenwirkungen. Das Risiko von unüberschaubaren Medikamenteninteraktionen wird nach Janz (22) vermieden.

Die medikamentöse Therapie der Epilepsien wurde, wie sie in der Epilepsie-Ambulanz der Psychiatrischen Klinik der Universität München durchgeführt wurde, über den Zeitraum von 1978 - 1981 untersucht.

197 Patienten wurden unter Kontrolle der Antiepileptika-Serumspiegel medikamentös behandelt.

96 Männer und 101 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 32,5 Jahren.

117 Patienten erhielten eine Monotherapie, 92 Patienten eine Kombinationstherapie mit zwei Antiepileptika und 16 Patienten eine Kombinationstherapie mit drei Antikonvulsiva.

22 Patienten wurden sowohl in Form einer Monotherapie als auch mit einer Kombination aus zwei Antiepileptika behandelt.

6 Patienten erhielten sowohl eine Zweier- als auch Dreier-Kombinationstherapie.

Insgesamt kam eine Monotherapie in 121 Fällen, eine Kombination mit zwei Antiepileptika in 104 Fällen und eine Kombination mit drei Antiepileptika in 20 Fällen zur Anwendung.

Der Anteil der durchgeführten Monotherapien betrug 49,4 % der Gesamtverordnungen. Eine Monotherapie wurde folglich annähernd genauso häufig wie eine Kombinationstherapie vorgenommen. Das Bemühen um eine Vereinfachung der Therapie wird daraus ersichtlich. Im Vergleich zu Angaben aus der Literatur war die Anwendungshäufigkeit der Monotherapie in unserem Kollektiv groß.

Insgesamt wurden 1,58 antiepileptisch wirksame Substanzen pro Patient verordnet.

Am häufigsten kam Phenytoin zu Anwendung ($n = 131$), gefolgt von Phenobarbital/Primidon ($n = 104$) und Carbamazepin ($n = 80$). Die häufigste 2er-Kombination war Phenytoin + Phenobarbital/Primidon. Die häufigste 3er-Kombination war Phenytoin + Phenobarbital + Carbamazepin sowie Phenytoin + Primidon + Clonazepam.

Der Untersuchung lagen 684 Serumspiegelbestimmungen der einzelnen Antiepileptika zugrunde. Die Serumspiegel wurden enzymimmunologisch im Institut für Klinische Chemie, Bereich Endokrinologie und Stoffwechselchemie, des Klinikums Großhadern bestimmt.

Die mittleren Serumspiegelwerte der in Monotherapie verabreichten Antiepileptika lagen im therapeutischen Bereich, legt man für Phenytoin die neueren Angaben zum therapeutischen Bereich (5 - 20 mcg/ml) zugrunde.

Die mittleren Serumspiegelwerte der in 2er-Kombination verabreichten Antiepileptika lagen mit Ausnahme von Ethosuximid im therapeutischen Bereich. Die mittleren Serumspiegelwerte der in 3er-Kombination verordneten Antikonvulsiva lagen mit Ausnahme von Carbamazepin und Ethosuximid im therapeutischen Bereich.

Betrachtet man das Verhältnis der Serumspiegel sowohl der in Mono- als auch der in Kombinationstherapie eingesetzten Antiepileptika, zum sogenannten therapeutischen Bereich, so wurde mit Monotherapie ein besseres Ergebnis erzielt als mit Kombinationstherapie.

Das trifft hauptsächlich für die beiden Substanzen Phenytoin und Carbamazepin zu. Mit Phenobarbital/Primidon wurde in Kombinationstherapie ein besseres Ergebnis erzielt. Insgesamt lagen jedoch bei Monotherapie prozentual die meisten Serumspiegel der verwendeten Substanzen im therapeutischen Bereich (66,7 %), und die wenigsten unterhalb (24,8 %). Bei 2er-Kombination lagen 59,8 % der Serumspiegel im therapeutischen Bereich und 32,7 % unter-

halb. Bei 3er-Kombination lagen nur 51,0 % der Serumspiegel im therapeutischen Bereich und 43,3 % unterhalb.

Die Anzahl der toxischen Serumspiegel war klein. 3,9 % (n = 27) aller 684 Serumspiegel lagen im toxischen Bereich. Daraus wird ersichtlich, daß versucht wurde, Intoxikationen zu vermeiden. Des weiteren läßt sich mit diesem Ergebnis der Wert der Serumspiegelbestimmung von Antiepileptika bestätigen. Die meisten toxischen Serumspiegel traten beim Phenytoin (n = 14) auf, vor allem bei Phenytoin in 2er-Kombination.

Die Anzahl der Serumspiegelwerte kleiner 1 mcg/ml war gering. 3,3 % (n = 23) aller 684 Serumspiegel der einzelnen Antiepileptika waren kleiner als 1 mcg/ml. Eine zuverlässige Medikamenteneinnahme unserer Patienten konnte daraus jedoch nicht abgeleitet werden, da auch niedrige Serumspiegel, bei durchschnittlicher Dosierung, sowohl einer unzuverlässigen Einnahme als auch Besonderheiten des Medikamentenstoffwechsels zugeordnet werden müssen.

Zur Frage der möglichen Erfassung von Interaktionen trat in unserer Untersuchung die Interaktion von Carbamazepin mit Phenytoin, Phenobarbital und Primidon am deutlichsten zutage. Es fand sich eine deutliche Erniedrigung der CBZ-Serumspiegel gegenüber Monotherapie bei Kombination mit jeder dieser Substanzen vor allem mit Primidon. Dieses Ergebnis stimmt mit Angaben aus der Literatur überein.

Im Gegensatz zur Literatur fand sich bei der Untersuchung der Interaktion von Phenytoin und Carbamazepin eine deutliche Erhöhung der Phenytoin-Serumspiegel gegenüber Monotherapie.

Betrachtet man abschließend das Verhältnis der Serumspiegel der einzelnen Antiepileptika zum therapeutischen Bereich unabhängig von der Therapieform, in der sie angewendet wurden, so konnte mit Phenobarbital/Primidon das beste Ergebnis erzielt werden. 75 %

aller Phenobarbital-Serumspiegel ($n = 168$) lagen im therapeutischen Bereich.

Carbamazepin stand an zweiter Stelle, 70,1 % aller Carbamazepin-Serumspiegel ($n = 144$) lagen im therapeutischen Bereich. Phenytoin stand an dritter Stelle, 53,2 % aller Phenytoin-Serumspiegel ($n = 233$) lagen im therapeutischen Bereich.

Obwohl Phenytoin am häufigsten eingesetzt wurde, konnte die Phenytoin-Therapie nicht voll ausgeschöpft werden. Das könnte darauf zurückzuführen sein, daß Phenytoin wegen seiner geringeren therapeutischen Breite vorsichtiger dosiert wurde, zumal es sich um die Behandlung ambulanter Patienten handelte.

Die große Anwendungshäufigkeit der Monotherapie war erfreulich, da eine Monotherapie nach Ansicht vieler Autoren einer Kombinationstherapie vorzuziehen ist.

LITERATURVERZEICHNIS

- Allgemeine Literatur
- I. Clinical Pharmacology of Anti-Epileptic Drugs. Hrsg.: Schneider, H., Janz, D., Gardner-Thorpe, C., Meinardi, H., Sherwin, A.L., Berlin - Heidelberg - New York, 1975
 - II. Antiepileptic Therapy: Advance in Drug Monitoring. Hrsg.: Johannessen, S.J., Morselli, P.L., Pippenger, C.E., Richens, A., Schmidt, D., Meinardi, H.
-
- 1 Locock, L.: Lancet 1, 1875, 527-528
 - 2 Spatz, R., J. Kugler: Klinische Pharmakologie der Antiepileptika. In: Klinische Pharmakologie. Hrsg.: Kümmerle, H.P., Hitzengerber, im Druck
 - 3 Kruse, R.: Schweiz. Rundsch. Med. 66. 1977, 1359 - 1371
 - 4 Schleifer, L.S.: Drugs Effective in the Therapy of Epilepsies. In: Goodman, L.S., Gilman, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York - Toronto - London, 1980, 448 - 474
 - 5 Merrit, H.H., T.J. Putnam: Jama 111, 1938, 1068 - 1073
 - 6 Hauptmann, A.: Münch. med. Wschr. 59, 1912, 1907
 - 7 Handley, R., A.S.R. Steward: Lancet 1, 1952, 742
 - 8 Zimmermann, F.T., B.B. Burgemeister: Neurology 8, 1958, 769
 - 9 Meunier, G., G. Carraz: Therapie 18, 1963, 435 - 438

- 10 Egli, M.: Schweiz. med. Wschr. 43, 1977, 1513 - 1524
- 11 Edward, R.: Theoretische Pharmakokinetik. In: Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie. Hrsg.: Kümmerle, H.P., Garret, E.R., Spitzzy, K.H., München - Berlin, 1976, 27
- 12 Kuschinski, G.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, Stuttgart, 1981
- 13 Matthes, A.: Pädiat. Praxis 18, 1977, 427 - 433
- 14 Vree, T.B et al.: Drug Interaction at the Metabolic Level: A Reality in Drug Treatment of Epilepsy, In: Clinical Pharmacology (s. Allgemeine Literatur), 34 - 42
- 15 Strandjord, R.E., S.J. Johannessen: A Preliminary Study of Serum Carbamazepine Levels in Healthy Subjects and in Patients with Epilepsy . In: Clinical Pharmacology (s. Allgemeine Literatur), 181 - 186
- 16 Morselli, P.L., A. Frigero Drug Metabolism Rev. 4, 1975, 97 - 113
- 17 Kleijn, E., van der et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. 16, 1978, 467 - 473
- 18 Richens, A.: Drug Treatment of Epilepsy. Hrsg.: H. Kimpton, London, 1976
- 19 Van Rossum, J.M., A.H.M. Thomey: J. Pharm. Pharmacol. 20, 1968, 310 - 391
- 20 Schmidt, D.: Akt. Neurol. 3, 1976, 181 - 190
- 21 Kutt, H.: Epilepsia 16, 1975, 393 - 402
- 22 Janz, D.: Dtsch. med. Wschr. 41, 1978, 1612 - 1619

- 23 Kugler, J.: Ärztl. Praxis 95, 1979, 3919 - 3929
- 24 Schmidt, D.: Behandlung der Epilepsien. Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1980
- 25 Pippenger, C.E.
et al. Antiepileptic Drugs: Quantitative Analysis and Interpretation. Raven Press, New York, 1978
- 26 Schmidt, D.,
D. Janz: Therapeutic Plasma Concentration of Phenytoin and Phenobarbitone. In: Antiepileptic Drug Monitoring, Hrsg.: Gardner-Thorpe, C., Janz, D., Meinardi, H., Pippenger, C.E., Pitman Medical, Kent, 1977, 214
- 27 Janz, D.,
H. Berlet: Comparison of Gaschromatographic and Spectrophotometric Determinations of Phenytoin in Serum. In: Clinical Pharmacology, (s. Allgemeine Literatur), 56
- 28 Conney, A.H.: Pharmacol. Rev. 19, 1967, 315 - 366
- 29 Fröscher, W. et al.: Medikamentöse Therapie der Epilepsien unter Kontrolle der Antiepileptika-Serumspiegel. Stuttgart - New York, 1980
- 30 Reynolds, E.H.,
A.L. Sherwin: Diskussionsbeiträge. In: Clinical Pharmacology, (s. Allgemeine Literatur), 146
- 31 Schneider, H.,
E. Stenzel: Carbamazepin: Tageszeitlicher Verlauf des Serumspiegels unter Langzeitmedikation. In: Antiepileptische Langzeitmedikation, Hrsg.: Helmchen, H., Bibl. psychiat. 151, Basel, 1975, 32 - 38
- 32 Rabe, F.: Med. Welt 47, 1978, 1835 - 1837
- 33 Schäfer, H. et al.: Arzneimittel-Forschung 27, 1977, 1215 - 1221
- 34 Richens, A.,
G.W. Houghton: Effect of Drug Therapy on the Metabolism of Phenytoin. In: Clinical Pharmacology, (s. Allgemeine Literatur), 89

- 35 Meinardi, H.,
E. Bongers: Analytical Data in Connection With the Clinical Use of Di - N - Propylacetate. In: Clinical Pharmacology, (s. Allgemeine Literatur), 235
- 36 Kapetanovic, J.,
et al.: Valproic Acid - Phenobarbital Interaction: A Systematic Study Using Stable Isotopically Labelled Phenobarbital in Epileptic Patient. In: Antiepileptic Therapy Advances in Drug Monitoring, (s. Allgemeine Literatur), 373
- 37 Ruf, P.,
R. Sauter: Drug Interaction: Phenytoin, Phenobarbitone, Primidone. In: Epilepsy. The 8th Internat. Symposium, Hrsg.: Penry, J.K., Raven, New York, 1977
- 38 Schneider, H.: CBZ: The Influence of Other Anti-Epileptic Drugs on its Serum Level. In: Clinical Pharmacology, (s. Allgemeine Literatur), 188
- 39 Johannessen, S.J.,
R.E. Strandjord: In Influence of Phenobarbitone and Phenytoin on Carbamazepine Serum Levels, In: Clinical Pharmacology, (s. Allgemeine Literatur), 201
- 40 Dengler, H.J.: Blutspiegel, Applikationsart und Wirkung. Arzneimittel-Forschung 22, 1972, 297 - 301
- 41 Loiseau, P., et al.: Evaluation of the Role of Plasma Level Monitoring and its Consequence in the Therapeutic Management of Epileptics: A Longitudinal Study with Phenobarbitone and Phenytoin in 242 Patients. In: Antiepileptic Therapy: Advance in Drug Monitoring, (s. Allgemeine Literatur), 271
- 42 Kleijn, E., van der
et al. Clinical Pharmakokinetics in Monitoring Chronic Medication with Anti-Epileptic Drugs, In: Clinical Pharmacology, (s. Allgemeine Literatur), 11 - 31
- 43 Ritter, G.: Dtsch. med. Wschr. 97, 1972, 1559 - 1563

- 44 Windorfer, A.,
et al. Wschr. Kinderheilk. 125, 1977, 122 - 128
- 45 Buchthal, F.,
O. Svensmark: Epilepsia 1, 1960, 373 - 384
- 46 Reynolds, E.H.,
et al. Phenytoin Monotherapy for Epilepsy: A Long-term Prospective Study, Assisted by Serum Level Monitoring in Previously Untreated Patients. Epilepsia 22, 1981, 475 - 488, Raven Press, New York, 1981.
- 47 Lund, L.: Anticonvulsant Effect of Diphenylhydantoine Relative to Plasma Levels. Arch. Neurol. 31, 1974, 289 - 294
- 48 Buchthal, F.,
et al. Arch. Neurol. 19, 1968, 567
- 49 Mehta, P.S.: Control of Seizures and Serum Concentration of Carbamazepine. In: Tegretol for Epilepsy, Hrsg.: Roberts, F.D., Macclesfield, 1977, 68
- 50 Gram, L., et al.: Epilepsia 18, 1977, 141
- 51 Browne, T.R.,
et al. Neurology 25, 1975, 515
- 52 Dreifuss, F.E.,
et al. Neurology 25, 1975, 225
- 53 Dam, M., et al.: Acta neurol. scand. Suppl. 60, 1975, 33
- 54 Gram, L., et al.: Sodium Valproate, Relationship Between Serum Levels and Therapeutic Effect: A Controlled Study. In: Antiepileptic Therapy: Advances in Drug Monitoring, (s. Allgemeine Literatur), 247

- 55 Schmidt, D.: Variation of Therapeutic Plasma Concentration of Phenytoin and Phenobarbitone with the Type of Seizure and Co-Medication, In: Epilepsy, Hrsg.: Penry, J.K., Raven, New York, 1977, 219
- 56 Penin, H.: Nervenarzt 49, 1978, 497
- 57 Spatz, R., J. Kugler: Psycho 10, 1982, 622 - 632
- 58 Shorvon, S.D., et al.: Monotherapy for Epilepsy. In: Antiepileptic Therapy: Advances in Drug Monitoring, (s. Allgemeine Literatur), 213
- 59 Guelen, P.J.M., et al.: Statistical Analysis of Pharmacokinetic Parameters in Epileptic Patients Chronically Treated with Antiepileptic Drugs. In: Clinical Pharmacology, (s. Allgemeine Literatur), 2 - 10
- 60 Reynolds, E.H.: Diskussionsbeitrag. In: Clinical Pharmacology, (s. Allgemeine Literatur), 108
- 61 Hansen, J.M., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 12, 1971, 539
- 62 Schneider, H.: Clinical and Laboratory Aspects of the Routine Spectrophotometric Determination of Antiepileptic Drugs, In: Methods of Analysis of Anti-Epileptic Drugs, Hrsg.: Meier, J.W.A., Meinardi, H., Gardner-Thorpe, C., Amsterdam, 1973

8 TABELLENVERZEICHNIS

<u>Tabelle</u>		Seite
1.0	Antiepileptika I. Ordnung und ihre wichtigsten pharmakokinetischen Daten	6
2.0	Übersicht über die Verordnung von Antiepileptika alleine oder in Kombination	23
3.0	Verabreichungshäufigkeit der Antiepileptika in den Jahren 1978 - 1981	25
3.1	Verabreichungshäufigkeit der 2er-Kombinationen	27
3.2	Verabreichungshäufigkeit der 3er-Kombinationen	28
4.0	Mittlere Serumspiegel und mittlere Dosierung der in Monotherapie verabreichten Antiepileptika	30
5.0	Darstellung der Serumspiegelhöhe der in <u>Monotherapie</u> verabreichten Antiepileptika zum jeweiligen therapeutischen Bereich	31
5.1	Darstellung der Serumspiegelhöhe der in <u>2er-Kombination</u> angewandten Antiepileptika im Vergleich zum therapeutischen Bereich	44
5.2	Darstellung der Serumspiegelhöhe der in <u>3er-Kombination</u> verabreichten Antiepileptika im Vergleich zum therapeutischen Bereich	46
6.0	Mittlere Serumspiegel und mittlere Dosierung der Antiepileptika bei 2er-Kombinationstherapie	43
7.0	Mittlere Serumspiegel und mittlere Dosierung der Antiepileptika bei 3er-Kombinationstherapie	45
8.0	Mittlere Serumspiegel und mittlere Dosierung von Phenytoin und dem jeweils kombinierten Antiepileptikum	55
9.0	Mittlere Serumspiegel und mittlere Dosierung von Phenobarbital/Primidon und dem jeweils kombinierten Antiepileptikum	56
10.0	Mittlere Serumspiegel und mittlere Dosierung von Carbamazepin und dem jeweils kombinierten Antiepileptikum	57
11.0	Darstellung der Serumspiegelhöhe aller einzelnen Antiepileptika im Vergleich zum therapeutischen Bereich, unabhängig von der Therapie, in der sie angewendet wurden	61

Herrn Professor Dr. J. Kugler und
Herrn Dr. R. Spatz möchte ich für
die Überlassung des Themas beson-
ders herzlich danken.

LEBENS LAUF

Am 17. Januar 1945 wurde ich, Barbara Elisabeth Simmet, als Tochter des Arztes Dr. Heinrich Simmet und seiner Frau Maria Simmet, geb. Leibinger, in Bamberg geboren.

Von 1951 bis 1956 Besuch der Grundschule in Landshut. Von 1956 bis 1960 Besuch der Höheren Schule in Landshut und München. Von 1960 bis 1964 Besuch des Musischen Gymnasiums in Erlangen.

Mit Abschluß der 7. Klasse Austritt aus dem Musischen Gymnasium, um die Ausbildung zur medizinisch-technischen Assistentin zu beginnen.

Vom Oktober 1964 bis August 1965 Tätigkeit als Laborantin an der Bakteriologischen Untersuchungsanstalt in Erlangen. Während dieser Zeit reifte der Wunsch, Medizin zu studieren. Nach bestandener Aufnahmeprüfung Wiedereintritt in das Musische Gymnasium.

Abitur am 21. Juli 1967.

Im Wintersemester 1967/68 Studium der Biologie an der Universität Heidelberg. Ab Sommersemester 1968 Studium der Medizin an der Universität München.

Am 19.12.1974 Ablegung des medizinischen Staatsexamens.

Vom 1.2.1975 bis 31.5.1975 Medizinalassistentin an der I. Frauenklinik der Universität München. Vom 1.8.1975 bis 30.11.1975 Medizinalassistentin an der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Altötting. Vom 1.1.1976 bis 30.4.1976 Medizinalassistentin an der I. Inneren Abteilung des Krankenhauses Berlin-Spandau.

Erhalt der Approbation am 5.7.1976.

Von November 1976 bis Mai 1977 Studienreise nach Südostasien mit speziellem Interesse für Tropenmedizin.

Von Juni 1977 bis September 1978 Tätigkeit als ärztliche Vertretung an anerkannten Landpraxen im Raum Bayern.

Vom 1.11.1978 bis 31.3.1979 als Assistenzärztin an der Anästhesiologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Ingolstadt.
Vom 1.4.1979 bis 30.11.1979 als Assistenzärztin an der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Eggenfelden.

Vom 1.8.1980 bis 30.11.1981 Assistenzärztin der Inneren Abteilung der Klinik Dr. May in Kreuth.

Vom 1.12.1981 bis 31.12.1982 Assistenzärztin der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Holzkirchen.

Am 6.6.1983 Anerkennung als Allgemeinärztin durch die Bayerische Landesärztekammer.

Vom 1.1.1983 bis 31.12.1984 Fertigstellung der Dissertation im Bereich Medizin.

Am 1.4.1984 Niederlassung als Allgemeinärztin in Pfaffenhofen (Ilm).

The following are the names of the persons who have been appointed to the various committees of the Board of Directors of the American Red Cross Society, for the year 1917.

The Board of Directors of the American Red Cross Society, for the year 1917, has appointed the following persons to the various committees of the Board:

The Board of Directors of the American Red Cross Society, for the year 1917, has appointed the following persons to the various committees of the Board:

The Board of Directors of the American Red Cross Society, for the year 1917, has appointed the following persons to the various committees of the Board:

The Board of Directors of the American Red Cross Society, for the year 1917, has appointed the following persons to the various committees of the Board:

The Board of Directors of the American Red Cross Society, for the year 1917, has appointed the following persons to the various committees of the Board:

The Board of Directors of the American Red Cross Society, for the year 1917, has appointed the following persons to the various committees of the Board:

The Board of Directors of the American Red Cross Society, for the year 1917, has appointed the following persons to the various committees of the Board:

